

TULEHDUKSELLISTEN SUOLISTOSAIRAUKSIEN BIOLOGISEN LÄÄKEHOIDON  
VAIKUTTAVUUS JA KUSTANNUKSET

Juhani Mäntylä  
Pro gradu- tutkielma  
Helsingin yliopisto  
Farmasian tiedekunta  
Sosiaalfarmasian osasto

Helmikuu 2012

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET – UNIVERSITY OF HELSINKI

Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Farmasian tiedekunta		Laitos/Institution– Department Sosiaalfarmasian osasto
Tekijä/Författare – Author Juhani Mäntylä		
Työn nimi / Arbetets titel – Title Tulehduksellisten suolistosairauksien biologisen lääkehoidon vaikuttavuus ja kustannukset		
Oppiaine / Läroämne – Subject Sosiaalfarmasia, farmakoekonomia		
Työn laji/Arbetets art – Level Pro Gradu	Aika/Datum – Month and year Helmikuu 2012	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages 59
<p>Tiivistelmä/Referat – Abstract</p> <p>Tulehdukselliset suolistosairaudet ovat nopeimmin nuorilla yleistynä krooninen sairaus Euroopassa ja ne lisääntyvät länsimaissa tuntemattomasta syystä. Sairaus puhkeaa usein nuorella iällä ja oireet jatkuvat hyvin yleisesti läpi elämän. Crohnin tauti ja colitis ulcerosa (haavainen koliitti) ovat yleisimmät tähän ryhmään kuuluvat sairaudet. Haavaisen koliitin ilmaantuvuus on noin 8 uutta tapausta 100 000 ihmistä kohti ja vallitsevuus noin 300/100 000. Crohnin taudin ilmaantuvuus ja vallitsevuus on noin puolet haavaisen koliitin vastaavasta. Tulehduksellinen suolistosairaus aiheuttaa usein pitkäkestoisia oireita ja vaatii hoitoa yleensä koko elämän ajan, vaikuttaa elämänlaatuun sekä kykyyn käydä töissä. Perinteinen hoito koostuu yleensä anti-inflammatorisesta ja immunosuppressiivisesta lääkähoidosta tai kirurgisista toimenpiteistä. Vaikeissa tapauksissa tulehduksellisten suolistosairauksien hoitona käytetään biologisia lääkevalmisteita. Uudet biologiset lääkevalmisteet (TNF-salpaajat) ovat parantaneet erityisesti Crohnin taudin hoitovastetta.</p> <p>Tämän tutkimuksen tavoitteena on tuottaa riippumatonta tietoa tulehduksellisissa suolistosairauksissa käytettävän biologisen lääkehoidon vaikuttavuudesta ja kustannuksista. Tavoitteena on myös arvioida biologisen lääkehoitoryhmän kustannus-utiliteettisuhdetta yhdistämällä sekä lääke- että terveyspalvelukustannukset vaikuttavuusaineistoon.</p> <p>Tutkimusaineisto muodostuu FinnIBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)-kyselystä (n=2831) ja seurantakyselystä biologista lääkevalmistetta käyttäneille (n=189). Seurantakyselyyn valittiin FinnIBDQ-aineistosta ne potilaat, jotka olivat ilmoittaneet käyttävänsä tai käyttäneensä biologista lääkevalmistetta sairautensa hoitoon. FinnIBDQ-kysely tehtiin 2006/2008 ja seurantakysely 2011.</p> <p>Geneerisenä elämänlaatumittarina käytetään 15D-mittaria, joka on standardoitu elämänlaadun mittari. 15D-mittari tuottaa yhden indeksiluvun 0-1 välillä. IBDQ on sairausspesifinen elämänlaatumittari, joka koostuu 32 kysymyksestä. Kokonaispistemäärä vaihtelee 32 ja 224 välillä huonoimmasta parhaaseen. Potilaiden sairaushistoriaa, oireita, lääkitystä ja terveyspalvelujen käyttöä tutkittiin omalla kyselyosalla.</p> <p>Biologiseen lääkehoitoryhmään lähtötilanteessa kuuluneiden (n=148) elämänlaatu parani (p=0,004) seuranta-aikana. Sairausspesifinen mittari (IBDQ) osoittaa elämänlaadun muuttuneen samansuuntaisesti (p=0,003) 15D-mittarin kanssa. Ulottuvuudet, joilla parantumista tapahtui (p&lt;0,05) olivat erityistoiminta, tavanomaiset toiminnot, vaivat ja oireet, energisyys sekä sukupuolielämä. Biologista lääkevalmistetta seurantakyselyssä käyttäneen (n=51) keskimääräinen potilaskohtainen kustannus saavutettua lisäQALYä kohden seuranta-aikana osoittautui hyvin korkeaksi, ollen yli 5 miljoonaa euroa. Tänä aikana potilas saavutti keskimäärin 0,01 laatupainotettua lisäelinvuotta.</p> <p>Biologisen lääkehoidon pitkäaikaiskäytön vaikutuksesta potilaan elämänlaatuun on saatavilla niukasti evidenssiä. Useimmissa biologisen lääkehoidon hyötyjä käsittelevissä tutkimuksissa vaikuttavuustiedot on johdettu lääkevalmistajien lyhytkestoisista kliinisistä tehotutkimuksista tai otettu muista elämänlaatatutkimuksista.</p>		
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Tulehdukselliset suolistosairaudet, biologinen lääkehoito, vaikuttavuus, kustannukset, terveyteen liittyvä elämänlaatu		
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Sosiaalfarmasian osaston käsikirjasto		
<p>Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information</p> <p>Ohjaajat: Professori Marja Blom, HY, Farmasian tiedekunta, Sosiaalfarmasian osasto Dos. FT Pirjo Räsänen, THL/Finohta, HUS konsernihallinto</p>		

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET – UNIVERSITY OF HELSINKI

Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty on Pharmacy		Laitos/Institution– Department Division of Social Pharmacy	
Tekijä/Författare – Author Juhani Mäntylä			
Työn nimi / Arbetets titel – Title Effectiveness and Costs of the Biologic Drug Treatment in Inflammatory Bowel Diseases			
Oppiaine / Läroämne – Subject Social Pharmacy, Pharmacoeconomics			
Työn laji/Arbetets art – Level Pro Gradu		Aika/Datum – Month and year February 2012	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages 59
<p>Tiivistelmä/Referat – Abstract</p> <p>Inflammatory bowel diseases are among the fastest growing chronic disease of young people in Europe and they are increasing in Western countries for unknown reasons. Illness often occurs at a young age and the symptoms persist generally throughout life, Crohn's disease and ulcerative colitis are the most common diseases in this category. Inflammatory bowel diseases often cause persistent symptoms and require treatment usually for life, affect the quality of life and the ability to go to work. Conventional treatment usually consists of anti-inflammatory and immunosuppressive drug therapy or surgical intervention. In difficult cases, the biologic drug treatment is used. New biological drug products (TNF-blockers) have improved, in particular in Crohn's disease, a response to treatment.</p> <p>The aim of this study is to provide information about the effectiveness and the costs of the biological treatment in inflammatory bowel diseases. The main results presented are the changes of the quality of life during the observation period measured with the generic and disease-specific HRQoL instruments. The results are also reported on the matter of costs for quality-adjusted life-years gained during the follow-up period.</p> <p>The study consists of FinnIBDQ (inflammatory Bowel Disease Questionnaire) survey (n=2831) and the follow-up survey of the patients who used biologic drug products (n=189). Patients were selected into the follow-up if they reported using the biologic drugs to treat the illness. FinnIBDQ-survey was conducted in 2006/2008 and follow-up questionnaire in 2011.</p> <p>As a generic HRQoL instrument was the 15D-instrument used which is a standardized measure of the health related quality of life. 15D-instrument produces a single index number between 0-1. IBDQ is a disease-specific HRQoL instrument, which consists of 32 questions. The total number of points varies between 32 and 224 from the worst to the best. Patients' medical history, symptoms, medication and health care use were studied in their own partition on the questionnaire.</p> <p>Biological drug therapy group belonged at the baseline (n=148) improved the quality of life (p=0.004) during the follow-up. A disease-specific HRQoL instrument (IBDQ) shows the quality of life has changed in parallel (p=0.003) with the 15D-instrument. Dimensions, where progress was achieved (p&lt;0.05) were the elimination, the usual activities, discomfort and symptoms, as well as vitality and sexual activity. In the research group (n=51), the average cost per patient per QALYs gained during the follow-up period proved to be very high, at over 5 million euro's. During this time, the patient gained an average of 0,01 quality adjusted additional years of life.</p> <p>The evidence of the long-term impact of the biologic drug treatment on the patient's quality of life is still scarce. In most of the research concerned with the benefits of biological treatment, the effectiveness data is derived from the pharmaceutical manufacturers' short-term clinical efficacy studies, or taken from any other quality of life studies.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Inflammatory bowel diseases, biologic drug treatment, effectiveness, costs, HRQoL			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited The library of the Division of Social Pharmacy			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information Supervisors: Professor Marja Blom, University of Helsinki, Faculty of Pharmacy, Division of Social Pharmacy, Docent, PhD Pirjo Räsänen, THL/Finohta, HUS			

## SISÄLLYSLUETTELO

1 JOHDANTO .....	1
2 TULEHDUKSELLISET SUOLISTOSAIRAUDET .....	3
2.1. Tulehdukselliset suolistosairaudet ja niiden oireet .....	3
2.2 Tulehduksellisten suolistosairauksien diagnosointi.....	4
2.3 Tulehduksellisten suolistosairauksien hoito.....	4
2.4 Biologinen lääkehoito.....	5
2.5 Biologisten lääkevalmisteiden haittavaikutukset .....	6
2.6 Biologisten lääkevalmisteiden käyttö .....	7
3 TNF-SALPAAJIEN KUSTANNUSVAIKUTTAVUUS AIEMMISSÄ TUTKIMUKSISSA .....	10
3.1 Teho, vaikuttavuus, kustannusvaikuttavuus ja kustannus-utiliteetti .....	10
3.2 TNF-salpaajien kustannusvaikuttavuustutkimuksia .....	11
3.2.1 Kirjallisuushaku ja PICO.....	11
3.2.2. Kirjallisuushaun tulokset .....	13
3.2.3. Kirjallisuuskatsauksen artikkelit .....	16
4 TERVEYTEEN LIITTYVÄ ELÄMÄNLAATU.....	21
4.1. Elämänlaadun käsite ja sen mittaaminen .....	21
4.2. Elämänlaatumittarit .....	21
4.3. 15D-elämänlaatumittari .....	23
4.4. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire.....	24
5 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET .....	25
6 AINEISTOT JA MENETELMÄT .....	27
6.1. Tutkimuksen aineisto .....	27
6.2. Tilastolliset menetelmät.....	29
7 TULOKSET .....	31
7.1. Potilaiden taustatiedot.....	31
7.2. Potilaiden elämänlaatu .....	33
7.2.1. 15D- ja IBDQ- lukemat lähtötilanteessa .....	33
7.2.2. 15D- ja IBDQ- lukemat seurantakyselyssä .....	34
7.2.3. 15D- ja IBDQ- mittarin korrelaatio .....	37

7.3. Tutkimusaineiston potilaiden terveystalvelujen käyttö seuranta-aikana.....	38
7.4. Biologisen lääkehoitoryhman terveystalvelujen käyttö.....	40
7.5. Sairausspesifit lääkekustannukset .....	41
7.6. Biologiseen lääkehoitoryhmään kuuluvien laatuainotetut lisäelinvuodet .....	42
8 POHDINTA .....	43
9 JOHTOPÄÄTÖKSET .....	46
10 KIRJALLISUUSLUETTELO .....	47

## LIITTEET

LIITE 1 Kirjallisuuskatsauksen hakustrategia

LIITE 2 FinnIBDQ-tutkimukseen liittyvät kysymykset: Terveystalvelujen käyttö ja lääkehoito

## 1 JOHDANTO

Tulehdukselliset suolistosairaudet ovat nopeimmin nuorilla yleistynyt krooninen sairaus Euroopassa (Gismera ym. 2008). Crohnin tauti ja colitis ulcerosa (haavainen koliitti) ovat yleisimmät tähän ryhmään kuuluvat sairaudet. Sairaus puhkeaa usein nuorella iällä ja oireet jatkuvat hyvin yleisesti läpi elämän (Vind ym. 2006). Tulehduksellinen suolistosairaus aiheuttaa usein pitkäkestoisia ja epämukavia oireita, siten se vaikuttaa elämänlaatuun ja kykyyn käydä töissä. Tulehdukselliset suolistosairaudet lisääntyvät länsimaissa tuntemattomasta syystä (Ashorn ym. 2009). Suomessa nuorten sairastuminen lisääntyy jopa 8 % vuosivauhtia. Kaiken kaikkiaan tulehduksellista suolistosairautta sairastaa Suomessa noin 35 000 potilasta (Kelan tilastollinen vuosikirja 2010). Aikaisempien tutkimusten mukaan suolistosairaus heikentää potilaiden terveyteen liittyvää elämänlaatua ja sairauden vakavuudella on yhteys elämälaadun muutoksen suuruuteen (Haapamäki ym. 2010).

Haavaisen koliitin ilmaantuvuus on noin 8 uutta tapausta 100 000 ihmistä kohti ja vallitsevuus noin 300/100 000 (Pikkarainen 2011). Crohnin taudin ilmaantuvuus ja vallitsevuus on noin puolet haavaisen koliitin vastaavasta. Tulehduksellinen suolistosairaus tyypillisimmillään vaatii hoitoa läpi potilaan koko elämän. Sairaudet alkavat usein nuorella aikuisiällä 20-35-vuotiaana (Mustajoki 2011). Perinteinen hoito koostuu yleensä anti-inflammatorisesta ja immunosuppressiivisesta lääkehoidosta tai kirurgisista toimenpiteistä (Carty ym. 2003, Cummings ym. 2008). Uudet biologiset lääkevalmisteet (TNF-salpaajat) ovat parantaneet erityisesti Crohnin taudin hoitovastetta.

Taloudessa vallitsevat niukat resurssit edellyttävät rationaalisia hoitopäätöksiä, jotta käytettävissä olevilla voimavaroilla saavutettaisiin mahdollisimman paljon terveyttä. Kaikkia terveyteen myönteisesti vaikuttavia toimenpiteitä ei voimavarojen niukkuuden vuoksi kannata eikä voi toteuttaa. Rationaalinen päätöksenteko edellyttää tietoa eri hoitovaihtoehtojen kustannusvaikuttavuudesta. Jotta vaihtoehtoisten hoitojen

joukosta pystyttäisiin valitsemaan tehokkaimmat, on pyrittävä selvittämään ja mittaamaan niiden vaikuttavuutta ja kustannuksia. Potilaan hoidosta saavuttama hyöty on suhteutettava hoidon aiheuttamiin kustannuksiin.

Lääkehoitojen kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa tärkeäksi on muodostunut tieto hoitojen vaikuttavuudesta, elämänlaadun muutoksesta, potilaan itsensä arvioimana. Tällä tavoin hankittua tietoa biologisten lääkehoitojen vaikuttavuudesta on niukasti saatavilla. Geneeristen elämänlaatumittarien avulla lasketut laatupainotettujen lisäelinvuosien muutokset ovat nykytiedon mukaan terveydenhuollon vaikuttavuuden parhaita mittareita (Sintonen 2007).

Markkinoilla olevat TNF-salpaajat ovat osoittautuneet useiden tähän mennessä tehtyjen tutkimusten mukaan kustannusvaikuttaviksi lyhyissä hoitajaksoissa (Dretzke ym. 2011). Tulokset näyttävät kuitenkin vaihtelevan tutkijoiden sidonnaisuuksista riippuen. Lääkevalmistajien rahoittamissa tutkimuksissa kustannusvaikuttavuutta kuvaava inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde ICER (engl. Incremental Cost-Effectiveness Ratio) on yleensä asettunut 10 000- 30 000 punnan väliin (Lindsay ym. 2008, Loftus ym. 2009, Punekar ym. 2010a). Näissä tutkimuksissa käytetyt vaikuttavuustiedot ovat usein muista lähteistä johdettuja. Myös mallinnoiksi perustuvat arviot kustannusvaikuttavuudesta ja mallien parametrit ovat toisinaan epäselviä ja huonosti raportoituja (Dretzke ym. 2011). Sidonnaisuuksiltaan vapaissa tutkimuksissa biologisen lääkehoidon kustannusvaikuttavuussuhde on saattanut olla jopa alle 1/10 lääkevalmistajan rahoittamiin tutkimuksiin verrattuna (Blackhouse ym. 2011, Xie ym. 2009).

Tämän tutkimuksen tavoitteena on tuottaa riippumatonta tietoa tulehduksellisissa suolistosairauksissa käytettävän biologisen lääkehoidon vaikuttavuudesta ja kustannuksista. Vaikuttavuuden mittaamiseen käytetään sekä geneeristä että sairausspesifistä elämänlaatumittaria. Tavoitteena on myös laskea biologisen

lääkehoitoryhmän kustannus-utiliteettisuhdetta yhdistämällä sekä lääke- että terveyspalvelukustannukset vaikuttavuusaineistoon.

## 2 TULEHDUKSELLISET SUOLISTOSAIRAUDET

### 2.1. Tulehdukselliset suolistosairaudet ja niiden oireet

Tulehdukselliset suolistosairaudet, Crohnin tauti ja haavainen koliitti ovat patogeenisiltään tuntemattomia kroonisia tulehduksellisia suolistosairauksia (Niemelä 2007). Näiden suolistosairauksien synnyssä katsotaan olevan keskeisenä tekijänä poikkeava tai häiriintynyt immuunivaste suolen omaa bakteeriflooraa vastaan geneettisesti alttiilla henkilöillä. Tämä johtaa immunologisen toleranssin murtumiseen, joka ylläpitää kroonista tulehdusreaktiota suolen limakalvolla ja seinässä.

Crohnin tauti on pitkäaikaissairaus, jossa useimmilla oireettomat jaksot vuorottelevat aktiivisten vaiheiden kanssa (Pikkarainen 2011). Tavallisimpia oireita ovat ripuli, vatsakivut, veriuloste, kuumeilu ja laihtuminen. Tauti voi esiintyä missä tahansa ruoansulatuskanavan alueella suusta peräaukkoon. Tyypillistä on tulehduksen esiintyminen paikoitellen suolistossa niin, että välillä voi olla terveitä alueita. Suurimmalla osalla potilaista Crohnin tauti paikallistuu ohutsuolen loppu- ja paksusuolen alkuosaan tai pelkästään ohutsuoleen tai paksusuoleen. Peräaukon haavaumat ja fistelit ovat yleisiä, mutta ylemmän mahasuolikanavan tulehtuminen on melko harvinaista.

Haavaisessa koliitissa ja Crohnin taudissa on paljon yhteisiä piirteitä, eikä niitä voida erottaa pelkästään oireiden perusteella (Mustajoki 2010). Molemmissa esiintyy viikkokausia jatkuvaa ripulia, joka voi olla veristä. Vatsakivut ovat usein krampppimaisia, Crohnin taudissa ne voivat olla jatkuvampia. Suoliston tulehdus aiheuttaa usein yleisoireita, kuten laihtumista ja kuumeilua. Haavainen paksusuolentulehdus voi



esiintyä joko vain paksusuolen loppuosassa eli peräsuolella (proktiitti) tai laajemmalla alueella paksusuolta (koliitti).

Nykykäsityksen mukaan jokin laukaiseva tekijä aiheuttaa geneettisesti alttiilla henkilöllä suolen säätelyhäiriön, jonka seurauksena immunologinen toleranssi suolen normaalia bakteeriflooraa kohtaan murtuu (Hugot ym. 2003). Seurauksena on jatkuvasti aktiivinen tulehdus. Lymfosyyttien aktivoituminen ja lisääntyminen tulehtuneessa suolessa johtaa sytokiinien vapautumiseen, mikä voimistaa edelleen tulehdusta. Geneettisten tekijöiden lisäksi myös tietyillä ympäristötekijöillä on osoitettu olevan vaikutusta tulehduksellisen suolistosairauden puhkeamiseen.

## 2.2 Tulehduksellisten suolistosairauksien diagnosointi

Tulehduksellisten suolistosairauksien diagnostiikka nojautuu oireiden ohella pitkälle tähytystutkimuksiin ja diagnoosi varmistetaan aina kudospäytöiden mikroskooppisella tutkimuksella (Niemi 2007). Verikokeiden avulla selvitetään tulehdusreaktion voimakkuutta ja muita sairauden aiheuttamia yleisöireitä. Myös uudet ulostetutkimukset ovat tärkeä osa laboratoriotutkimuksia sairauden tunnistamisessa ja seurannassa (Ashorn ym. 2009). Tautiin voi liittyä myös erilaisia komplikaatioita ja liitännäissairauksia.

## 2.3 Tulehduksellisten suolistosairauksien hoito

Tulehduksellista suolistosairautta hoidetaan lääkkeillä ja tarvittaessa vaikeissa tapauksissa leikkauksella. Hoidon tavoitteina ovat oireettomuus, remissio ilman kortikosteroidilääkitystä sekä komplikaatioiden ja taudin uusiutumisen esto (Crohnin tauti: Käypä hoito -suositus, 2011). Crohnin taudin hoidon valintaan vaikuttavat taudin paikantuminen, laajuus, vaikeusaste ja luonne. Lievästi aktiivista tautia voidaan hoitaa 5-aminosalisylaattilla tai kortikosteroidilla. Lievässä taudissa ei välttämättä tarvita ylläpitolääkitystä. Keskivaikeissa ja vaikeissa tapauksissa käytetään kortikosteroideja

usein yhdessä immunomodulatiivisten lääkkeiden kanssa. Vaikeat tapaukset vaativat myös ravitsemushoitoa ja komplikaatiot kirurgiaa.

Lievässä ja paksusuolen loppupäähän rajoittuneessa haavaisessa koliitissa hoito aloitetaan yleensä aminosalisylaateilla tai peräsuolen kautta annosteltavilla kortisonivalmisteilla (Pikkarainen 2011). Eurooppalaisten hoitosuositusten mukaan 5-aminosalisylaattivalmisteet (5-ASA) ovat ensisijainen lääke haavaisen koliitin ylläpitohoitoon (Travis ym. 2008). Aktiivisen taudin vaiheessa käytetään suun kautta nautittua kortisonilääkettä. Jos kortisoni ei tehoa, suolta voidaan joskus rauhoittaa tietyillä antibiooteilla (metronidatsoli, siprofloksasiini) ja immuunijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä (esimerkiksi atsatiopriini ja siklosporiini). Joskus sairaus on niin aggressiivinen, että lääkehoito ei rauhoita suolta. Tällöin tarvitaan leikkaushoitoa, jossa poistetaan koko paksusuoli (Pikkarainen 2011). Kun oireet ovat rauhoittuneet, käytetään 5-aminosalisylaatteja (sulfasalatsiini, mesalatsiini tai oksalatsiini) tai immunosupresantteja (esim. atsatiopriini) oireiden uusiutumisen estämiseen.

Koska tulehduksellisten suolistosairauksien syntymekanismit ovat tuntemattomia, on lääkitys yhä oireisiin perustuvaa (Niemelä 2007). Uudet immunomodulaattorit ovat parantaneet etenkin Crohnin taudin hoitovastetta, mutta myös vanhempien immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttö on selkiintynyt. Immunosuppressiivisiä (tiopuriinit) lääkkeitä käytetään erityisesti kortikosterodeista riippuvaisille ja resistenteille potilaille (Travis ym. 2008). Antibioottien käyttösuositukset rajoittuvat lähinnä taudin aktiivisen vaiheen rauhoittamiseen. Toistuvista tai pitkistä steroidihoidoista on pyritty eroon ja immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttö on lisääntynyt myös haavaisen koliitin hoidossa (Niemelä 2007).

## 2.4 Biologinen lääkehoito

Hankalissa tapauksissa tulehduksellisten suolistosairauksien hoitona voidaan käyttää biologisia lääkkeitä. TNF-alfalla on keskeinen merkitys ainakin Crohnin taudin

tulehduksen patogeenisissä (Behm ym. 2008). Proinflammatorisena sytokiinina se säätelee yhdessä muiden tulehdussolujen kuten makrofagien ja Th-1-lymfosyyttien tuottamien sytokiinien kanssa tulehdussolujen proliferaatiota ja apoptoosia (Sandborn 2003). Estämällä TNF-alfan aktivoituminen voidaan vähentää tulehdussolukon kertymistä limakalvoon ja nopeuttaa T-lymfosyyttien apoptoosia. TNF-alfan aktivoituminen voidaan estää vasta-aineilla, vaikuttamalla TNF-reseptoriin, tai estämällä TNF:n biosynteesi.

Eri kohdekudoksista huolimatta monille autoimmuunisairauksille on yhteistä TNF-alfan rooli niiden patofysiologiassa (Tracey ym. 2008). Tutkimusnäyttö todistaa teorian TNF-alfan liiallisen vaikutuksen estämisen toimivaksi hoitomuodoksi mm. tulehduksellisten suolistosairauksien, nivelreuman ja psoriaasin hoidossa. Infliksimabin, adalimumabin, etanerseptin, sertolitsumabin ja golimumabin vaikutus perustuu TNF-alfan estoon.

TNF-alfaan vaikuttavista hidoista sekä infliksimabilla että adalimumabilla on saatu positiivisia tuloksia tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa (Akobeng ym. 2003, Hanauer ym. 2006, Behm ym. 2008). Uusimpien eurooppalaisten hoitosuositusten mukaan mikä tahansa Crohnin tautiin indisoitu TNF-salpaaja (käytännössä vielä joko infliksimabi tai adalimumabi) soveltuu vaikean Crohnin taudin hoitoon tehonsa puolesta (Dignass ym. 2010). Haavaisen koliitin hoitoon ensisijaisesti suositettava TNF-salpaaja on infliksimabi (Travis ym. 2008)

## 2.5 Biologisten lääkevalmisteiden haittavaikutukset

Kliinisten tutkimusten mukaan TNF-salpaukseen perustuvat biologiset lääkeaineet lisäävät riskiä saada vakava haittatapahtuma (Tracey ym. 2008). Sekä syöpäriski että vakavan infektion riski näyttävät kasvavan useimmissa tutkimuksissa kontrolliryhmään verrattuna. Erot lääkeaineiden turvallisuuden välillä eivät ole suuria, mutta etanersepti aiheuttanee adalimumabia ja infliksimabia vähemmän vakavia haittatapahtumia. TNF-salpaajat lisäävät myös riskiä sairastua tuberkuloosiin.

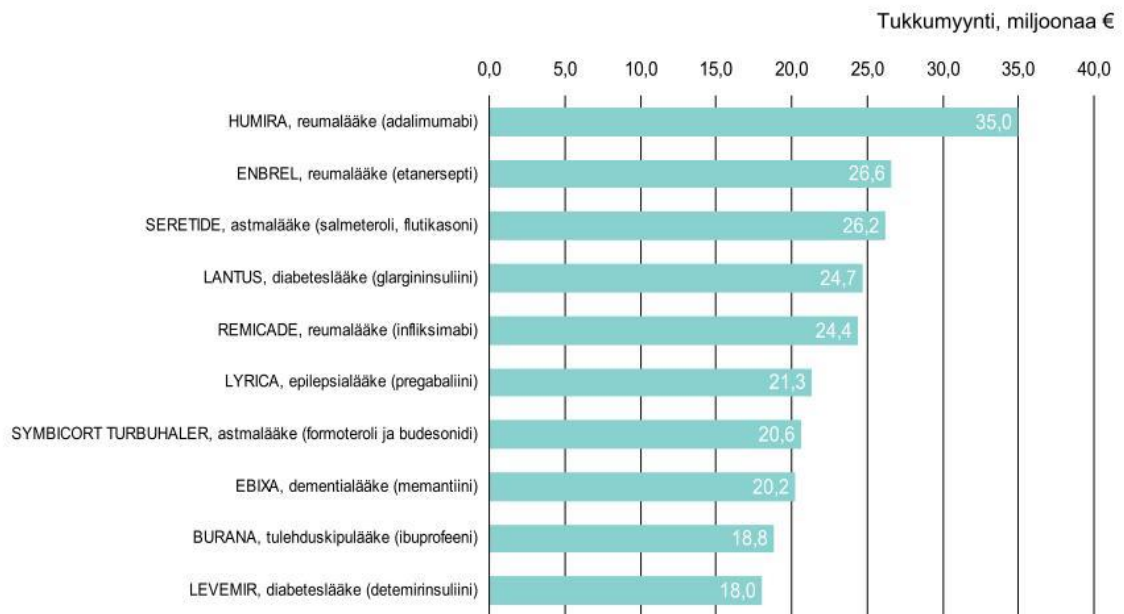
Koska biologisilla lääkkeillä on todettu vakavia, joskin harvinaisia haittavaikutuksia, on niiden huomioiminen kustannusvaikuttavuustutkimuksissa keskeistä tulosten luotettavuuden kannalta. Esimerkiksi vakavia tulehduksia on todettu TNF-salpaajien käyttäjillä 4-6 prosenttia enemmän kontrolliryhmään verrattuna riippuen lääkevalmisteesta (Tracey ym. 2008).

## 2.6 Biologisten lääkevalmisteiden käyttö

Biologisten lääkevalmisteiden käyttö on lisääntynyt viimeisen kymmenen vuoden aikana voimakkaasti. Ensimmäisenä lääkkeenä myyntiluvan sai infliksimabi vuonna 1999 nivelreuman hoitoon (Fimea 2011). Markkinoille tulee jatkuvasti yhä useampia biologisia lääkevalmisteita ja myös aikaisempien lääkevalmisteiden käyttöaiheet laajentuvat.

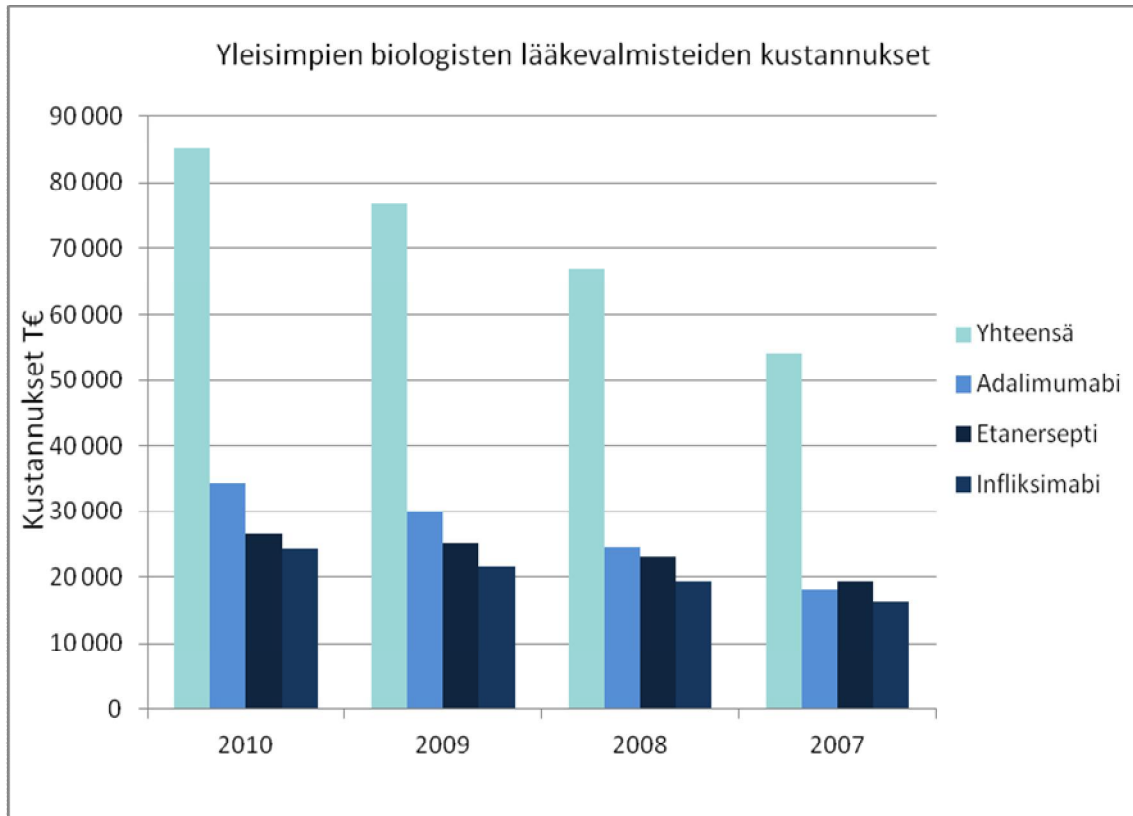
Suomessa vuoden 2010 myydyimpien lääkkeiden top 10 -listan lääkkeitä kolme oli biologisia (Kuvio 1). Viiden myydyimmän lääkkeen joukkoon sijoittuvat adalimumabi, etanersepti ja infliksimabi. Myös lääketeollisuuden kehityspotkussa olevista valmisteista suuri osa on biologisia lääkevalmisteita. Nämä lääkevalmisteet ovat osoittautuneet kliinisissä tutkimuksissa tehokkaiksi, mutta hinnaltaan ne ovat kalliita. Esimerkiksi ensisijaisesti reuman hoitoon käytettävän adalimumabin vuoden hoitoannos maksaa yli 15 000 euroa (Lääkkeet ja hinnat –tietokanta 2011).

## 10 myydyintä valmistetta Suomessa 2010



Kuvio 1. Myydyimmät lääkevalmisteet tukkuhinnoittain Suomessa 2010 (Suomen Lääkedata Oy 2011).

Kalliiden lääkkeiden käytön yleistyminen ja sitä seurannut kustannusten jyrkkä kasvu aiheuttavat paineita nykyiselle sairausvakuutusjärjestelmälle. Jotta lääkekorvauskustannusten kasvua pystytään jatkossa hillitsemään, nousee kalliiden lääkkeiden taloudellinen arviointi keskeiseen asemaan sairausvakuutuskorvattavuuspäätöksiä tehtäessä. Kuviossa 2 nähdään kolmen yleisimmän TNF-salpaajan tukkumyyntin kehittyminen muutaman viime vuoden aikana. Vuosina 2007-2011 pelkästään näiden kolmen biologisen lääkevalmisteen kustannukset ovat nousseet tukkuhinnoilla mitattuna yli 30 miljoonaa euroa.



Kuvio 2. Adalimumabin, etanerseptin ja infliksimabin käytön kustannukset vuosina 2007-2010 (Fimea 2011), tuhatta euroa.

Kustannusvaikuttavuustutkimuksia edellytetään jo nykyisinkin sairausvakuutuskorvattavuudesta päätettäessä, mutta puolueettoman vaikuttavuustiedon kerääjiä on vähän (HILA 2011). Lääkevalmistajan myyntilupavaiheen kliinistä tutkimuksista johdettu vaikuttavuusaineisto saattaa antaa liian positiivisen kuvan lääkkeen vaikutuksista (Drummond ym. 1997). Nämä tutkimukset on tehty satunnaistetuissa ja kontrolloiduissa asetelmissa pienillä ja tarkoin rajatuilla potilasryhmillä. Tämä poikkeaa varsin merkittävästi todellisesta lääkkeen käytön ympäristöstä.

### 3 TNF-SALPAAJIEN KUSTANNUSVAIKUTTAVUUS AIEMMISSÄ TUTKIMUKSISSA

#### 3.1 Teho, vaikuttavuus, kustannusvaikuttavuus ja kustannus-utiliteetti

Lääkkeen teholla tarkoitetaan lääkeaineen parasta mahdollista saavutettavissa olevaa vaikutusta ihanneolosuhteissa (Drummond ym. 1997, Bootman ym. 2005). Teho kuvaa intervention vaikutusta ihanneolosuhteissa, joihin päästään vain tarkoin valvotuissa koeasetelmissa ja valikoiduilla potilasjoukoilla. Lääkevalmistajien suorittamat myyntilupaa edeltävät kontrolloidut kliiniset lääketutkimukset voidaan luokitella tähän kategoriaan. Lääkkeen todellinen vaikutus voi monesta syystä johtuen olla pienempi. Normaaliolosuhteissa lääkkeiden käyttäjät voivat poiketa lääketutkimuksiin valituista tutkimuspotilaista taustoiltaan sekä muilta sairauksiltaan, eivätkä he välttämättä sitoudu hoitoonsa yhtä hyvin.

Todellista, kliinisessä käytössä havaittua vaikutusta kutsutaan vaikuttavuudeksi (Drummond ym. 1997, Bootman ym. 2005). Vaikuttavuus kertoo siis hoidon toimivuudesta väestötasolla terveydenhuollossa. Kustannusvaikuttavuus ottaa huomioon lääkkeen vaikuttavuuden lisäksi lääkkeen käytöstä aiheutuvat kustannukset. Menetelmällä mitataan siis hoidon vaikuttavuuden ja siihen käytettyjen voimavarojen suhdetta. Kustannus-utiliteetti on kustannusvaikuttavuuden erityismuoto, johon pätevät samat periaatteet. Tässä menetelmässä terveydellisten vaikutusten mittaamisessa otetaan huomioon sekä muutos elämän pituudessa että laadussa.

Vaikuttavuuden yksikkönä kustannus-utiliteettianalyseissä käytetään yleisesti laatupainotettua elinvuotta QALY:a (engl. Quality-Adjusted Life Year), jolle kustannusten perusteella lasketaan hinta (Drummond ym. 1997, Bootman ym. 2005). QALY määrittelee vaikuttavuuden elämän pituuden ja laadun funktiona (Sintonen 2007). Käyttämällä laatupainotettuja elinvuosia vaikuttavuuden mittayksikkönä voidaan vertailla kahden erilaisen hoidon tuottamaa hyötyä kustannuksiin nähden.

QALY:jen laskeminen edellyttää, että elämänlaatua on mitattu standardoidulla geneerisellä mittarilla, joka tuottaa yhden elämänlaatua kuvaavan indeksiluvun.

Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) kuvaa laatupainotetun lisäelinvuoden hintaa (Drummond 1997). Sen periaatteena on verrata kahden eri hoidon tai intervention kustannusten muutosta suhteutettuna vaikuttavuuden muutokseen. ICER saadaan jakamalla lääkkeen käytöstä aiheutuvat lisäkustannukset saavutetulla laatupainotetulla lisäelinvuodella ( $ICER = \Delta C / \Delta E$ ). Suhde kertoo, kuinka paljon lisäkustannuksia kertyy jokaista saavutettua hyöty-yksikköä kohden. Hyväksyttävänä yhteiskunnan maksuhalukkuuden rajana lääketaloustieteessä pidetään yleisesti 30,000 £ tai 50,000 USD:a (NICE 2004).

### 3.2 TNF-salpaajien kustannusvaikuttavuustutkimuksia

Tulehduksellisiin suolistosairauksiin käytettävien biologisten lääkkeiden kustannusvaikuttavuudesta tehtiin kirjallisuushaku noudattaen järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen periaatteita. Hakustrategia laadittiin siten, että mukaan saataisiin mahdollisimman moni aihealueen kustannusvaikuttavuustutkimus. Artikkelit arvioi pelkästään tutkija. Kirjallisuuskatsausta ei tehty täydellisenä järjestelmällisenä kirjallisuuskatsauksena, mutta se antaa kuitenkin kattavan kuvan biologisten lääkevalmisteiden taloudellisista arviointitutkimuksista.

#### 3.2.1 Kirjallisuushaku ja PICO

Kirjallisuushakua varten laadittiin hakustrategia (Liite 1) järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen ohjeiden mukaisesti. Hakustrategian toimivuutta kokeiltiin useita kertoja ja sen herkkyyks katsottiin riittäväksi. Kaikki käytetyt tietokannat olivat sähköisessä muodossa ja niitä pääsi vapaasti käyttämään Helsingin yliopiston kirjastopalveluiden kautta. Tutkimuksia haettiin seuraavista tietokannoista: Medline Ovid®, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment



Database, NHS Economic Evaluation Database ja Database of Abstracts of Reviews of Effects. Näiden viiden tietokannan katsottiin kattavan tutkimusalue riittävän laajasti.

Seuraavassa vaiheessa artikkelit valittiin otsikoiden ja abstraktien perusteella. Hakutuloksista poistettiin tutkimuksia, joissa arvioitiin muiden kuin biologisten lääkkeiden kustannusvaikuttavuutta. Tämän jälkeen tutkimuksesta karsittiin loput epäoleelliset artikkelit yksityiskohtaisen arvion perusteella sisäänotto- ja poissulkukriteereitä käyttäen (Taulukko 1). Keskeisenä tavoitteena oli saada kirjallisuuskatsauksen piiriin aihealueen tärkeimmät tutkimustulokset. Koska aikaisempien tutkimusten määrä on pieni, tiukoilla kriteereillä tulokset olisivat olleet laihat. Tämän johdosta esimerkiksi laatukriteerien perusteella ei jäljelle jääneitä artikkeleita poistettu.

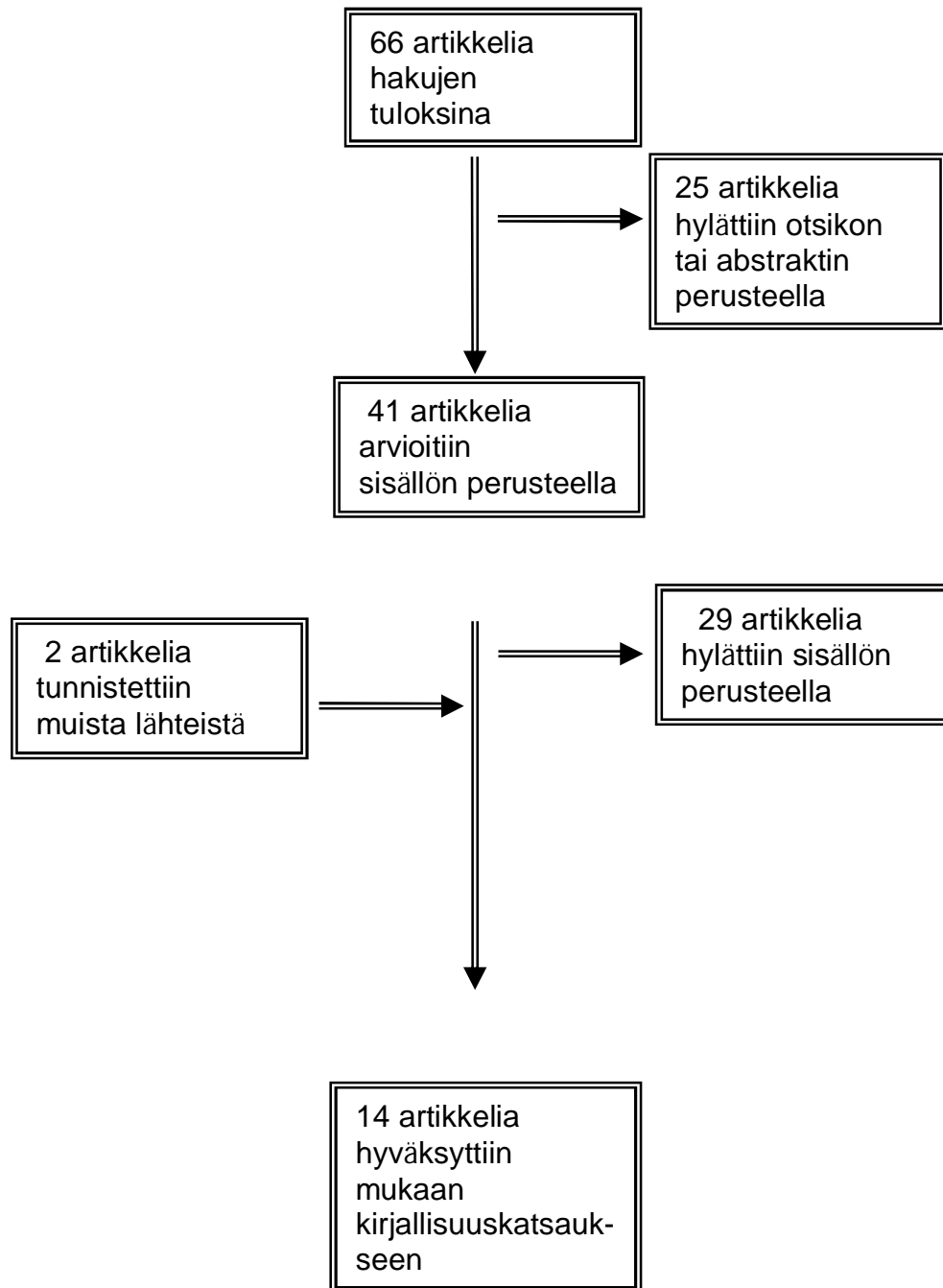
Taulukko 1. Sisäänotto- ja poissulkukriteerit (PICOS).

PICOS	Sisäänottokriteerit	Poissulkukriteerit
Populaatio (P)	tulehduksellinen suolistosairaus (aikuinen tai lapsi)	muu
Interventio (I)	Mikä tahansa TNF-salpaaja	muut
Kontrolli (C)	perinteinen lääkehoito ilman TNF-salpaajaa, tai ilman hoitoa	
Päätetapahtuma (O)	kustannusvaikuttavuussuhde, ICER	ICER ei laskettavissa
Tutkimusasetelma (S)	julkaistut taloudelliset arvioinnit, joissa mukana sekä vaikuttavuus että kustannukset	

Kirjallisuushakuun sisällytettiin artikkelit, joissa biologisen lääkehoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus perinteiseen lääkehoitoon verrattuna oli laskettavissa. Tutkimus saattoi olla joko alkuperäinen artikkeli tai järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus. Kirjallisuuskatsaukseen seuloutuneet artikkelit kuvaillaan lyhyesti ja tulokset esitetään kirjallisuuskatsauksen lopussa yhteenvetotaulukossa.

### 3.2.2. Kirjallisuushaun tulokset

Kirjallisuuskatsaukseen valikoitui lopulta yhteensä 10 alkuperäistutkimusta ja neljä järjestelmällistä katsausta (Kuvio 3). Kaikki nämä tutkimukset ovat taloudellisia analyysejä, joiden tuloksissa esitetään hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde saavutettua laatupainotettua lisäelinvuotta (lisä-QALY) kohti. Tulokset ovat teoriassa vertailukelpoisia, koska ICER kertoo sen, kuinka paljon lisäkustannuksia kertyy jokaista saavutettua hyöty-yksikköä kohden. Käytännössä tulosten suora vertailu saattaa olla ongelmallista muun muassa tutkimuksissa käytettyjen kustannusten ja hyötyjen arvotuserojen johdosta. Lisäksi tutkimusten potilasjoukot vaihtelevat tulehduksellisten suolistosairauksien eri al sairauksien osalta.



Kuvio 3. Artikkelien järjestelmällinen haku- ja arviointiprosessi.

Suurin osa katsaukseen valituista tutkimuksista osoittautui lääkkeen myyntiluvan haltijan rahoittamiksi tutkimuksiksi. Vain neljä alkuperäistutkimusta kymmenestä oli riippumattoman osapuolen suorittamia tutkimuksia. Kirjallisuuskatsaukseen seuloutuneissa järjestelmällisissä katsauksissa oli rakennettu oma taloudellinen malli

selvittämään sitä, olivatko lääkeyritysten myyntilupavaiheessa antamat taloudelliset selvitykset liian optimistisia.

Koska taloudellisen arvioinnin menetelmät keskittyvät erityisesti interventioista saavutettavien hyötyjen ja siitä aiheutuvien kustannusten suhteuttamiseen toisiinsa, on näiden muuttujien laadun arviointi tärkeää. Apuvälineenä tähän tarkoitukseen käytettiin Drummondin (1997) tarkistuslistaa, joka soveltuu hyvin taloudellisten arvioiden kriittiseen tarkasteluun (Taulukko 2). Listassa on kymmenen kohtaa, joiden avulla arvioidaan tutkimuksen laatua. Se soveltuu apuvälineeksi tutkimusten vahvuuksien ja heikkouksien tunnistamiseen.

Taulukko 2. Drummondin tarkistuslista (Drummond ym. 1997).

---

Tutkimuksen arvioinnissa käytettävä kysymys

---

1. Esitettiinkö tutkimuskysymys ja –tavoite hyvin määriteltynä?
  2. Kuvailtiin vaihtoehtoiset hoitomuodot tai menetelmät kattavasti?
  3. Osoitettiin vaihtoehtojen vaikuttavuus?
  4. Tunnistettiin kaikki oleelliset kustannukset ja vaikutukset kullekin vaihtoehdolle?
  5. Mitattiin kustannukset ja vaikutukset riittävän tarkasti ja sopivia yksiköitä käyttäen?
  6. Arvotettiin kustannukset ja vaikutukset uskottavasti?
  7. Suoritettiin kustannuksille ja vaikutuksille diskonttausta?
  8. Suoritettiin kustannuksille ja vaikutuksille inkrementaalinen analyysi?
  9. Otettiin epävarmuus huomioon kustannuksia ja vaikutuksia arvioitaessa?
  10. Käsiteltiin pohdinnassa tutkimustulosten käytettävyyden kannalta tärkeät seikat?
- 

Tarkistuslistan kustakin kymmenestä kysymyksestä oli mahdollisuus saada pisteitä sen mukaan, vastasiko artikkeli esitettyyn kysymykseen myöntävästi vai ei (Drummond ym.

1997). KYLLÄ-vastauksesta artikkeli sai yhden laatupisteen, EI-vastauksesta nolla pistettä. Lisäksi pisteytyksessä käytettiin EPÄSELVÄ-vaihtoehtoa, johon päädyttiin, mikäli artikkelin perusteella kysymykseen ei voitu vastata myöntävästi tai kieltäväksi. Tällöin artikkeli sai kysymyksestä nolla pistettä. Näin ollen yksittäinen artikkeli sai pisteytyksen perusteella korkeintaan kymmenen laatupistettä.

### 3.2.3. Kirjallisuuskatsauksen artikkelit

Arsenaun (2001) tutkimusryhmän infliksimabin kustannus-utiliteettianalyysi Crohnin taudin hoidossa on yksi historian ensimmäisistä aihepiirin tutkimuksia. Tutkimus on sidonnaisuuksiltaan riippumaton ja metodogialtaan hyvä. Heidän tulostensa mukaan infliksimabin ICER on yli 300,000 USD saavutettua lisä-QALYä kohden fistuloivan Crohnin taudin hoidossa.

Myös Blackhouse (2011) ja Xie (2009) saavat tuloksiksi hyvin korkeat inkrementaaliset kustannusvaikuttavuussuhteet, noin 200,000 USD lisä-QALYä kohti. Xien tutkimukset koskevat tosin haavaisen koliitin potilasryhmää. Taloudellisesti riippumattomista tutkimusryhmistä ainoastaan Bodgerin ym. (2009) tuloksissa vahvistama ICER on yleisesti hyväksyttävissä rajoissa (7,190-19,050 £ / QALY). Tutkimuksessa kontrollina käytetyn perinteisen lääkehoidon kustannukset olivat hyvin lähellä infliksimabihoidon kustannuksia. Tämä oli tutkimuksen muuttujista se päätekijä, joka johti näinkin alhaiseen ICER:iin.

Lääkevalmisteiden myyntiluvan haltijoiden rahoittamia Crohnin taudin tai haavaisen koliitin hoitoon käytettävien biologisten lääkevalmisteiden kustannusvaikuttavuustutkimuksia ovat tehneet Lindsay ym. 2008, Loftus ym. 2009, Punekar ym. 2010a, Punekar ym. 2010b, Tsai ym. 2008 ja Yu ym. 2009. Näissä kaikissa tutkimuksissa ICER asettuu alle yleisesti hyväksytyjen rajojen ja voidaan näin ollen luokitella kustannusvaikuttaviksi. Tutkimuksissa on useita metodologisia ongelmia, joita riippumattomat tutkimusryhmät ovat tuoneet esille (Bryan ym. 2010, Dretzke ym.

2011, Hyde ym. 2009). Suurimpana ongelmana on puutteellinen raportointi, eikä tuloksien jäljittäminen artikkeleista ole helppoa. Taloudellisessa mallinnuksessa käytetyt Markov-mallit ja näiden mallien siirtymätodennäköisyydet ovat usein osoittautuneet epäluotettaviksi. Myös malleissa käytetyt kustannukset ja vaikuttavuusaineiston johtaminen aikaisemmista julkaisemattomista tutkimuksista on arveluttavaa.

Useimmissa haavaista koliittia koskevissa tutkimuksissa vaikuttavuusaineistona on käytetty Arsenau (2006) tutkimusryhmän elämänlaatutuloksia, jotka on johdettu pienestä otoksesta (n=48) ilman seurantamittausta. Vastaavasti Crohnin taudin tutkimuksissa vaikuttavuusaineistona on yleensä käytetty Gregorin ym. (1997) tekemää samantyylistä tutkimusta Crohnin tautia sairastavien potilaiden elämänlaadusta. Näissä molemmissa tutkimuksissa terveydentilojen keskinäistä "hyvyyttä" on arvioitu elämänlaadun suorilla arvotusmenetelmillä (mm. time-trade-off ja visual analogue scale). Tutkijat ovat sitten yhdistäneet nämä eri terveydentiloille saadut kertoimet kliinisistä tutkimuksista saatuihin tutkittavan lääkehoidon tehotietoihin. Käytännössä tällaisten tutkimusten tulokset ovat hyvin epävarmoja, sillä ne eivät kuvaa hoidon vaikuttavuutta normaaliolosuhteissa.

Yksi iso kriittisen keskustelun aihe on myös tutkimuksessa käytettyjen saavutettujen laaturainotettujen lisäelinvuosien laskentamenetelmät. Lähes poikkeuksetta aikaisemmissa tutkimuksissa lyhyen intervention hyötyjen on oletettu säilyvän useita vuosia, ellei jopa odotettavissa olevan eliniän loppuun. Tämä herättää runsaasti kysymyksiä, varsinkin kun biologisen lääkehoidon pitkäaikaisnäytöt puuttuvat (Bodger 2005).

Neljän systemaattisen katsauksen tuloksia voitaneen pitää suhteellisen luotettavina. Rahoittajina ovat toimineet viranomaiset tai muu vastaava puolueeton taho. Ainoastaan Drezke ym. 2011 saivat tuloksissaan pienehkön kustannusvaikuttavuussuhteen. Näissä järjestelmällisissä katsauksissa kritisoitiin

voimakkaasti lääkevalmistajien tutkimuksissa käyttämiä mallinnuksia ja niihin sisällettyjä parametreja.

Kirjallisuuskatsauksen tulokset esitetään tiivistettynä Taulukossa 3. Tutkimuksissa saadut biologisten lääkevalmisteiden kustannusvaikuttavuussuhteet vaihtelevat paljon. Pienimmillään ICER on noin 7000 puntaa ja suurimmillaan se on satoja tuhansia Yhdysvaltain dollareita.

Taulukko 3. Yhteenveto sisäänottokriteerit täyttäneistä artikkeleista.

Artikkeli (tekijä, vuosi, maa)	Potilasryhmä	Aika	Inkrementaalinen kustannus/QALY*	Tutkimuksen rahoittaja
Arsenau ym. 2001 (Yhdysvallat)	CD, fistuloiva	1 vuosi	355,450-377,000 \$	Riippumaton
Blackhouse ym. 2011 (Kanada)	CD, refraktorinen	5 vuotta	193,305-222,955 \$	Riippumaton
Bodger ym. 2009 (Iso-Britannia)	CD, 4 eri terveydentilaa	1 vuosi	7,190-19,050 £	Riippumaton
Lindsay ym. 2008 (Iso-Britannia)	CD, fistuloiva	5 vuotta	26,128- 29,752 £	Myyntiluvan haltija
Loftus ym. 2009 (Yhdysvallat)	CD, vaikea- keskivaikea	1 vuosi	16,064-33,731 £	Myyntiluvan haltija
Punekar ym. 2010a (Iso-Britannia)	CD, vaikea	5 vuotta	14,607 £	Myyntiluvan haltija
Punekar ym. 2010b (Iso-Britannia)	UC, pahenemisvaiheet	1 vuosi	19,545 £	Myyntiluvan haltija
Tsai ym. 2008 (Iso-Britannia)	UC, vaikea- keskivaikea	10 vuotta	27,424-19,696 £	Myyntiluvan haltija
Xie ym. 2009 (Kanada)	UC, vaikea- keskivaikea	5 vuotta	358,088-575,450 C\$	Riippumaton
Yu ym. 2009 (Yhdysvallat)	CD, vaikea- keskivaikea	1 vuosi	45,881-39,539 \$	Myyntiluvan haltija
<b>Katsaukset:</b>				
Assasi ym. 2009 (Kanada)	CD, aktiivinen tauti	5 vuotta	n. 200,000 \$	Riippumaton
	UC, aktiivinen tauti	5 vuotta	n. 350,000 \$	
Clarck ym. 2003 (Iso-Britannia)	CD, vaikea	1 vuosi	yli 50,000 £	Riippumaton
	CD, fistuloiva		yli 80,000 £	
Dretzke ym. 2011 (Iso-Britannia)	CD, aktiivinen tauti	1 vuosi	yli 30,000 £	Riippumaton
Marhsall ym. 2002 (Kanada)	CD, aktiivinen tauti	1 vuosi	181,201 C\$	Riippumaton

\* verrattuna perinteiseen hoitoon

CD (Crohn's disease) = Crohnin tauti

UC (Ulcerative colitis) = haavainen koliitti

C\$ = Kanadan dollari



Drummondin tarkistuslistan tulokset esitetään Taulukossa 4. Pääosin matalat laatupisteet kertovat siitä, että kustannusvaikuttavuustutkimusten laatu on keskimäärin heikko. Tarkistuslista antaa myös viitteitä siitä, että myyntiluvan haltijan rahoittamat tutkimukset olisivat tämän arvioinnin mukaan laadultaan heikompia.

Taulukko 4. Tutkimuksessa käytettyjen julkaisujen laatupisteet.

Artikkeli	Kysymyksen numero										Yhteis- pisteet
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	
Arsenau ym. 2001	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	8
Blackhouse ym. 2011	1	1	1	0	0	0	-	1	1	1	6
Bodger ym. 2009	1	1	1	-	0	0	-	1	1	1	6
Lindsay ym. 2008	1	-	1	0	0	0	1	1	-	0	4
Loftus ym. 2009	1	-	1	0	0	0	1	1	1	0	5
Punekar ym. 2010a	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	5
Punekar ym. 2010b	1	-	0	0	0	0	1	1	1	0	4
Tsai ym. 2008	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	5
Xie ym. 2009	1	1	-	1	0	0	1	1	1	1	7
Yu ym. 2009	1	1	0	-	0	0	0	1	1	0	4

1 = KYLLÄ-vastaus kysymykseen, 0 = EI-vastaus kysymykseen, - = EPÄSELVÄ-vaihtoehto

## 4 TERVEYTEEN LIITTYVÄ ELÄMÄNLAATU

### 4.1. Elämänlaadun käsite ja sen mittaaminen

Ihmisen terveys voidaan jakaa fyysisen, psykologisen ja sosiaalisen hyvinvoinnin olotiloihin. Terveysteen liittyvällä elämänlaadulla pyritään kuvaamaan terveyttä sen eri olotilojen kautta (Testa ja Simonsson 1996). Elämänlaatu käsitteenä tieteellisessä tutkimuksessa sai alkunsa Maailman Terveysjärjestön (WHO) vuonna 1948 laatimasta terveyden määritelmästä. WHO määritteli ihmisen terveyden täydellisen fyysisen, psyykkisen ja sosiaalisen hyvinvoinnin tilana, eikä pelkästään sairauden ja heikkouden puuttumisena (WHO 2006). Elämänlaatua mittaavat tutkimukset osana klinisiä tutkimuksia ovat lisääntyneet voimakkaasti 1970-luvulta lähtien (Testa ja Simonsson 1996). Elämänlaadun arviointiin perustuvat mittarit mittaavat muutoksia ihmisen fyysisessä, henkisessä ja sosiaalisen hyvinvoinnin tilassa.

Kiinnostus terveyteen liittyvään elämänlaadun mittaamiseen on herännyt useista eri syistä. Lääkehoitojen kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa tärkeäksi on muodostunut tieto hoitojen vaikuttavuudesta, elämänlaadun muutoksesta, potilaan itsensä arvioimana. Niin sanottujen geneeristen elämänlaatumittarien avulla lasketut laatu-painotettujen lisäelinvuosien muutokset ovatkin nykytiedon mukaan terveydenhuollon vaikuttavuuden parhaita mittareita (Sintonen 2007).

### 4.2. Elämänlaatumittarit

Terveysteen liittyvää elämänlaatua voidaan mitata joko sairausspesifillä tai geneerisellä mittarilla. Tutkimuksen tavoitteet ja metodologiaan liittyvät seikat sekä tutkimukseen liittyvät käytännön rajoitteet määrävät, minkälaista mittaria tulisi käyttää. Sairausspesifiä elämänlaatumittaria käytetään usein yhdessä geneerisen mittarin kanssa terveyteen liittyvän elämänlaadututkimuksen optimoimiseksi (Sintonen 2007).

Sairauspesifillä mittarilla pystytään mittaamaan tietyn sairauden eri tiloja ja ulottuvuuksia sekä taudin vaikutuksia elämänlaadun ulottuvuuksiin. Nämä mittarit ovat usein herkkyydeltään parempia suhteessa elämänlaadun muutokseen tietyissä tautitilassa (Sintonen 2007). Sairauspesifit mittarit eivät kuitenkaan anna tuloksena yleistettävissä olevaa indeksilukua, joka mahdollistaisi vertailun eri sairausryhmien välillä.

Geneerisellä mittarilla tarkoitetaan yleispätevää mittaria, joka antaa elämänlaadun tuloksena yhteismitallisen arvon (Sintonen 2007). Eri tautien hoitokeinojen tehokkuuden vertailu edellyttää terveyteen liittyvän elämänlaadun muutoksen mittaamista samalla mittarilla riippumatta siitä, mikä muutokset on aiheuttanut. Vain geneerisen mittauksen avulla päästään tautien väliseen vertailuun.

Geneerisen mittarin kaksi perusmuotoa ovat profiilimittari ja preferenssimittari. Profiilimittarin tarkoituksena on kuvata elämänlaatua eri ulottuvuuksilla ja samalla paljastaa myös muutoksen syyt (Sintonen 2007). Preferenssimittarin tarkoituksena on yhdistää matemaattisen kaavan avulla profiilimittarin antamat elämänlaadun eri ulottuvuuksien arvot yhteen indeksilukuun. Indeksiluvun arvot vaihtelevat yleensä välillä 0 ja 1. Nolla-arvo kuvaa tilaa kuolleena ja arvo yksi kuvaa parasta mahdollista terveydentilaa.

Terveyteen liittyvän elämänlaadun mittaamiseen käytettävän työkalun pitää täyttää tietyt laadulliset ominaisuudet (Sintonen 1994). Validiteetin, reliabiliteetin, herkkyyden lisäksi mittarin tulee olla helppokäyttöinen ja yleisesti sovellettavissa. Tämä näkyy käytännössä korkeina kyselyiden vastausprosentteina. Myös mittarin tulosten pitää olla helposti tulkittavissa.

#### 4.3. 15D-elämänlaatumittari

15D-mittari on todennäköisesti herkin ja kattavin käytössä oleva terveyteen liittyvä elämänlaatumittari (Sintonen 1995). Mittari yhdistää profiili- ja preferenssimittarin edut ja sillä on korkea reliabiliteetti ja validiteetti. Mittarin teoreettinen herkkyys on erittäin suuri ja se kykenee laskennallisesti määrittelemään useita miljardeja erilaista terveydentiloja ( $5^{15}$ ), eli profiilia (Sintonen 2001). 15D-mittari on samalla myös yhden indeksiluvun mittari, joka tuottaa yhden kokonaisluvun yksilön terveyteen liittyvästä elämänlaadusta.

15D-mittarin kyselylomake on helppokäyttöinen ja suunniteltu itse täytettäväksi (Sintonen 2001). Potilas rastittaa kultakin ulottuvuuden tasolta sen tason, joka parhaiten kuvaa hänen sen hetkistä terveydentilaansa ja tuloksena saadaan 15-ulotteinen profiili henkilön terveyteen liittyvästä elämänlaadusta. Ulottuvuudet ovat liikkuminen, näkö, kuulo, hengitys, nukkuminen, syöminen, puhuminen, eritystoiminta, tavanomaiset toiminnot, henkinen toiminta, vaivat ja oireet, masennus, ahdistuneisuus, energisyys ja sukupuolielämä. Kukin ulottuvuus jaetaan viiteen tasoon, jossa taso yksi kuvaa ongelmattonta terveydentilaa ja taso viisi huonointa mahdollista tilaa kyseiselle ulottuvuudelle.

15D-mittarin antaman indeksiluvun avulla voidaan laskea laatupainotettuja elinvuosia, jotka mahdollistavat eri hoitomuotojen keskinäisen vertailun (Sintonen 2007). Vertaamalla potilaan tai potilasryhmien terveystiloihin eri aikoina nähdään, millä ulottuvuuksilla muutoksia on tapahtunut. Indeksilukuja vertaamalla pystytään selvittämään, onko elämänlaadussa tapahtunut muutosta parempaan tai huonompaan suuntaan.

15D-mittari tuottaa yhden indeksiluvun nollan ja ykkösen välillä (Sintonen 2007). Eri dimensioiden arvotukset on saatu kyselyin suomalaista aikuisväestöä edustavista

otoksista. Kliinisesti tärkeänä voidaan pitää vähintään 0,02-0,03 pisteen suuruista muutosta 15D-lukemassa.

#### 4.4. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire eli IBDQ on yleisin tulehduksellisissa suolistosairauksissa käytettävä sairausspesifinen elämänlaatumittari (McMaster 2011). Kyselylomake koostuu 32 kysymyksestä, jotka potilaat ja erikoislääkärit ovat arvioineet keskeisimmiksi vaikuttajiksi potilaiden elämänlaatuun tässä sairaudessa. Vastaukset vaihtelevat 7-asteisella Likert-asteikoilla arvojen 1-7 välillä. Kokonaispistemäärä vaihtelee 32 ja 224 välillä huonoimmasta mahdollisesta elämänlaadusta parhaaseen elämänlaadun tilaan.

Myös IBDQ-kyselylomake on validoitu ja sen herkkyys on testattu aikaisemmissa tutkimuksissa suhteessa taudin oireiden muutoksiin (Guyatt ym. 1989). Taudin remissiovaiheessa (rauhallinen vaihe) potilaiden saamat kokonaislukemat ovat yleensä olleet 170 tai enemmän. Taudin aktiivisessa vaiheessa elämänlaatupistemäärän on todettu laskeneen noin 30 pisteellä (Irvine ym. 1994).

Aikaisempien tutkimusten mukaan 15D-mittari korreloi hyvin sairausspesifin IBDQ-mittarin kanssa (Haapamäki ym. 2010). Korrelaatio kertoo geneerisen 15D-mittarin herkkyydestä ja sen sopivuudesta tulehduksellisia suolistosairauksia sairastavien elämänlaadun mittaamiseen.

## 5 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tutkimuksen tavoitteena on tuottaa tietoa biologisten lääkehoitojen pitkäaikaisvaikutuksesta elämänlaatuun sekä sairausspesifillä että geneerisellä elämänlaatumittarilla mitattuna. Lisäksi tutkimuksessa tuotetaan tietoa potilasryhmien sairausspesifeistä lääkekustannuksista ja terveystalvelujen käytön kustannuksista. Tutkimuksen tavoitteena on myös arvioida potilasryhmän biologisen lääkehoidon kustannus-utiliteettisuhdetta yhdistämällä sekä lääke- että terveystalvelukustannukset vaikuttavuusaineistoon.

Tutkimuskysymykset ovat:

1. Millainen on biologista lääkehoitoa saaneiden potilaiden terveyteen liittyvä elämänlaatu (15D) lähtötilanteessa perinteiseen lääkehoitoryhmään verrattuna?
2. Millainen on potilaan terveyteen liittyvä elämänlaatu (15D) seurantakyselyssä? Miten elämänlaatu eroaa biologisia lääkevalmisteita seurantakyselyssä käytävillä verrattuna perinteiseen ryhmään siirtyneillä?
3. Millainen on biologista lääkehoitoa saaneiden potilaiden elämänlaatu lähtötilanteessa sairausspesifillä IBDQ-mittarilla mitattuna perinteiseen lääkehoitoryhmään verrattuna?
4. Millainen on potilaiden elämänlaatu sairausspesifillä IBDQ-mittarilla mitattuna seurantakyselyssä? Miten elämänlaatu eroaa biologisia lääkkeitä seurantakyselyssä käytävillä verrattuna perinteisen ryhmään siirtyneillä.
5. Millainen on tutkimusaineiston potilaiden terveystalvelujen käyttö 2006-2011?

6. Millaiset ovat biologisia lääkevalmisteita seurantakyselyssä käyttävien sairausspesifit lääkekustannukset 2006-2011?
7. Mikä on biologisia lääkevalmisteita seurantakyselyssä käyttävien laatupainotettu lisäelinvuosi (lisäQALY)?
8. Mikä on biologisia lääkevalmisteita seurantakyselyssä käyttävien kustannus-utiliteettisuhde seuranta-aikana?

## 6 AINEISTOT JA MENETELMÄT

### 6.1. Tutkimuksen aineisto

Tutkimusaineisto muodostuu FinnIBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)-kyselystä (n=2831) ja seurantakyselystä biologista lääkevalmistetta käyttäneille (n=189). FinnIBDQ-kyselyn potilaat valittiin satunnaisesti potilasyhdistys Crohn ja Colitis ry:n sekä Kansaneläkelaitoksen osoiterekisterien perusteella. Aineisto käsittää vajaat 10 % tulehduksellista suolistosairautta sairastavista potilaista Suomessa.

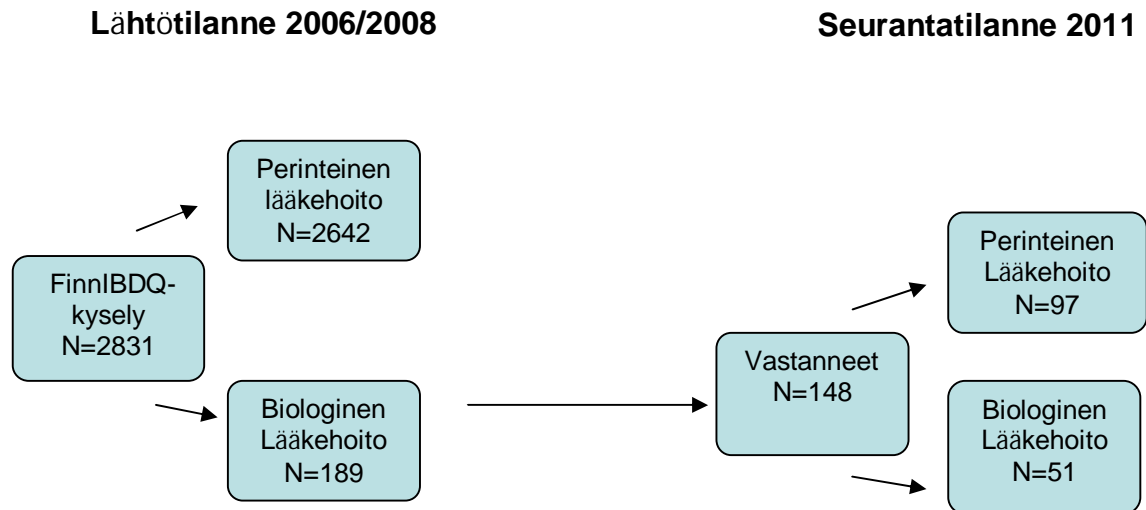
Alkuperäinen FinnIBDQ-kysely lähetettiin kahden edellä mainitun osoiterekisterin perusteella yhteensä 5 342 potilaalle. Kyselyyn vastasi 3071 potilasta vastausprosentin ollessa 57. Aineistosta poistettiin 240 kyselylomaketta erilaisten vastauksissa olleiden vajaavuuksien vuoksi. Jäljelle jäi 2831 potilaan tiedot, jotka muodostavat tämän tutkimuksen aineiston lähtötilanteessa. FinnIBDQ-aineiston muodostuminen on kuvailtu yksityiskohtaisesti muualla (Haapamäki 2011).

FinnIBDQ-tutkimus koostuu useasta erillisestä kyselylomakkeesta, joiden tavoitteena oli selvittää elämänlaatua tulehduksellista suolistosairautta sairastavilla potilailla. Elämänlaatumittareina olivat 15D ja IBDQ. Potilaiden sairaushistoriaa, oireita ja lääkitystä selvitettiin EFFCA (European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Association)-kyselyllä. Lisäksi terveystietojen käyttöä tutkittiin omalla kyselyosiollla. Tutkimusaineistosta saadaan laskettua vain suorat kustannukset, eikä epäsuoria kustannuksia oteta tutkimuksen laajuus huomioon ottaen mukaan.

Seurantakyselyyn valittiin FinnIBDQ-aineistosta ne potilaat, jotka olivat ilmoittaneet käyttävänsä tai käyttäneensä biologista lääkevalmistetta sairautensa hoitoon. Seurantapotilaille lähetettiin alkuperäinen FinnIBDQ-kysely lisättynä muutamalla biologisten lääkevalmisteiden käyttöä tarkentavilla kysymyksillä. Muistutus lähetettiin kahden viikon kuluttua kyselyn lähettämisestä. Alkuperäinen kysely tehtiin 2006/2008



ja seurantakysely 2011. Seuranta-ajaksi muodostui siis kolmesta viiteen vuotta. Tutkimuksen aineiston muodostumista havainnollistetaan Kuviossa 4.



Kuvio 4. Tutkimuksen aineiston muodostuminen.

Geneerisenä elämänlaatumittarina tutkimuksessa käytetään 15D-mittaria, joka on standardoitu elämänlaadun mittari (Sintonen 2001). 15D-mittari tuottaa yhden indeksiluvun 0-1 välillä. Kliinisesti tärkeänä voidaan pitää vähintään 0,02-0,03 pisteen suuruista muutosta 15D-lukemassa (Sintonen 1994). IBDQ on sairausspesifinen elämänlaatumittari, joka koostuu 32 kysymyksestä ja 7-asteisesta Likert-vastausasteikosta (Guyatt ym. 1989). Kokonaispistemäärä vaihtelee 32 ja 224 välillä huonoimmasta parhaaseen.

Terveyspalvelujen käytön kustannukset perustuvat potilaiden vastauksiin kyselyjä edeltävän vuoden aikana (ks. Liite 2). Lomake sisälsi seuraavat terveyspalvelujen käyttöä koskevat kysymykset: terveyskeskuslääkärin, työterveyslääkärin, sairaalan ajanvarauspoliklinikan, sairaalan päivystyspoliklinikan ja yksityislääkärin käynnit sekä sairaalahoitopäivät ja puhelinyhteydet sairaanhoitajaan tai lääkäriin. Yksikkökustannukset perustuvat terveydenhuollon yksikkökustannuksiin (Hujanen ym. 2008). Yksikköhinnat on arvioitu vuoden 2006 kustannustasosta vuoden 2010

kustannustasoon Tilastokeskuksen julkaiseman terveydenhuollon menojen hintaindeksin perusteella (119,9 -> 135,3) (Tilastokeskus 2011).

Lääkekustannukset perustuvat myös potilaiden antamiin vastauksiin. Kyselyhetken lääkehoidon kestoa kysyttiin vuosina, mikä mahdollisti keskimääräisen lääkehoidon kustannukten laskemisen koko seuranta-ajalle. Lääkehoitoa kysyttiin lääkeaineryhmittäin (ks. Liite 2), joten lääkehoidon kustannus arvioidaan Crohnin taudin Käypä hoito –suosituksen (2011) mukaisen hoitoon käytettävän ensisijaisen lääkevalmisteen hinnan perusteella. Koska kyselystä ei saada selville tarkkaa lääkevalmistekohtaista lääkkeiden käyttöä, on tällainen suunta-antava arvio tarpeellinen.

Kortisonien ja antibioottien käytön oletettiin käsittävän kaksi kuuria vuodessa, mikäli potilas ilmoitti käyttävänsä edellä mainittuja lääkkeitä. Tämä kahden kuurin vuosiarvio perustuu sisätautilääkärin asiantuntijalausuntoon kortisonien ja anbitioottien käytöstä tulehduksellisissa suolistosairauksissa (HUS 2011). Lääkehoidon kuukausittaiset yksikkökustannukset on laskettu lääkevalmisteiden vuoden 2011 verottomien vähittäismyyntihintojen perusteella valmisteyhteenvedon mukaisilla suositusannoksilla (Lääkkeet ja Hinnat 2011).

## 6.2. Tilastolliset menetelmät

Tutkimuksen aineisto analysoitiin SPSS-ohjelman versiolla 18 (PASW). Vertaileva analyysi potilas- ja seurantaryhmien välillä tehtiin riippumattomien otosten t-testillä, parillisten otosten t-testillä tai  $\chi^2$ -testillä aineiston ominaisuuksista riippuen. T-testeissä laskettiin kaksisuuntaiset p-arvot ja tilastollisesti merkitseväenä erona pidettiin p-arvoa < 0,05. Deskriptiivistä tilastotiedettä käytettiin kuvailemaan aineiston demograafisia ominaisuuksia, kuten esimerkiksi ikää, sukupuolta ja taudin kestoa.

Mikäli otosten jakaumat eivät noudattaneet normaalijakaumaa, käytettiin seurantaryhmien vertailevaan analyysiin Willcoxonin -testiä ja potilasryhmien vertailevaan analyysiin Mann-Whitneyn tai Kruskal-Willisin -testejä riippuen vertailtavien ryhmien lukumäärästä.

## 7 TULOKSET

### 7.1. Potilaiden taustatiedot

Tämän tutkimuksen pääanalyysi perustuu lähtötilanteessa (2006/2008) biologiseen lääkehoitoryhmään kuuluneiden potilaiden antamiin seurantakyselyn vastauksiin. Seurantakyselyyn vastasi 148 (78 %, n=189) potilasta. Lisäksi lähtötilanteen analysointiin käytetään alkuperäisen FinnIBDQ- kyselytutkimuksen koko potilasjoukkoa (n=2831). Biologista lääkehoitoa käyttäneiden ja perinteistä lääkehoitoa saavien taustatiedot lähtötilanteessa on kuvattu Taulukossa 5.

Taulukko 5. Potilaiden taustatiedot lähtötilanteessa

Taustamuuttujat		Kaikki n=2831	Biol. hoito n=189	Perint. hoito n=2642	P-arvo/ $\chi^2$ -testi
<b>Ikä</b>	Keskiarvo	44,1	38,2	44,6	p<0,001*
	Mediaani	43	37	43,5	
	Vaihteluväli	18-96	19-67	18-96	
<b>Sukupuoli</b>	Nainen	64,0 %	68,8 %	63,6 %	$\chi^2=0,154$
	Mies	36,0 %	31,2 %	36,4 %	
<b>Taudin kesto</b> (vuosia)	Keskiarvo	10,38	11,04	10,33	p=0,259
	Mediaani	8	9	8	
	Vaihteluväli	0-50	1-35	0-50	

\* tilastollisesti merkitsevä ero

Biologista lääkehoitoa lähtötilanteen kyselyssä saaneet ovat keskimäärin kuusi vuotta nuorempia perinteiseen lääkehoitoryhmän potilaisiin verrattuna (p<0,001). Myös naisten osuus on muutaman prosenttiyksikön verran suurempi. Taudin kesto biologista lääkehoitoa saaneilla on keskimäärin ollut jonkin verran pidempi. Taustatiedoista ainoastaan ryhmien välinen ikäero oli tilastollisesti merkitsevä (p<0,001).

Vuonna 2011 tehtyyn seurantakyselyyn vastanneet potilaat jaoteltiin vastaavasti kahteen ryhmään biologisen ja perinteisen lääkehoidon perusteella. Biologista lääkehoitoa käyttäneiden ja perinteistä lääkehoitoa saavien taustatiedot seurantatilanteessa on kuvattu Taulukossa 6.

Taulukko 6. Potilaiden taustatiedot seurantakyselyssä.

Taustamuuttujat		Kaikki n=148	Biol. hoito n=51	Perint. hoito n=97	P-arvo/ $\chi^2$ -testi
<b>Ikä</b>	Keskiarvo	44,5	44,2	44,7	p=0,810
	Mediaani	43	42,73	43,1	
	Vaihteluväli	24-71	26-68	24-71	
<b>Sukupuoli</b>	Nainen	71,00 %	66,70 %	73,20 %	$\chi^2=0,154$
	Mies	29,00 %	33,30 %	26,80 %	
<b>Taudin kesto</b> (vuosia)	Keskiarvo	15,96	16,61	15,6	p=0,446
	Mediaani	15	16	13	
	Vaihteluväli	3-38	5-31	3-38	

Seurantakyselyssä 2011 biologista lääkevalmistetta ilmoitti käyttävänsä 51 potilasta. 97 potilasta oli siirtynyt perinteiseen hoitoon tai heidän biologinen lääkityksensä oli tauolla. Biologista lääkevalmistetta mies sai naista useammin ja taudin kesto perinteiseen lääkeryhmään siirtyneihin verrattuna oli noin vuoden pidempi. Uusintakyselyyn vastasi enemmän naisia kuin miehiä, naisten osuus otoksessa nousi 71 prosenttiin lähtötilanteen 69 prosentista. Seurantatilanteen taustatietojen erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä.

## 7.2. Potilaiden elämänlaatu

### 7.2.1. 15D- ja IBDQ- lukemat lähtötilanteessa

Lähtötilanteessa biologiseen lääkehoitoryhmään (n=189) kuuluneilla oli keskimäärin huonompi elämänlaatu ( $p<0,001$ ) kuin perinteiseen lääkehoitoryhmään (n=2642) kuuluneilla (Taulukko 7). Negatiiviset arvot elämänlaadun erotuksessa ( $\Delta E$ ) ja luottamusväleissä (LV) kuvaavat biologisen lääkehoitoryhmän huonompaa elämänlaatua perinteiseen lääkehoitoryhmään verrattuna. Sairausspesifinen mittari osoittaa elämänlaadun vaihtelevan ryhmien välillä samansuuntaisesti ( $p<0,001$ ) 15D-mittarin kanssa.

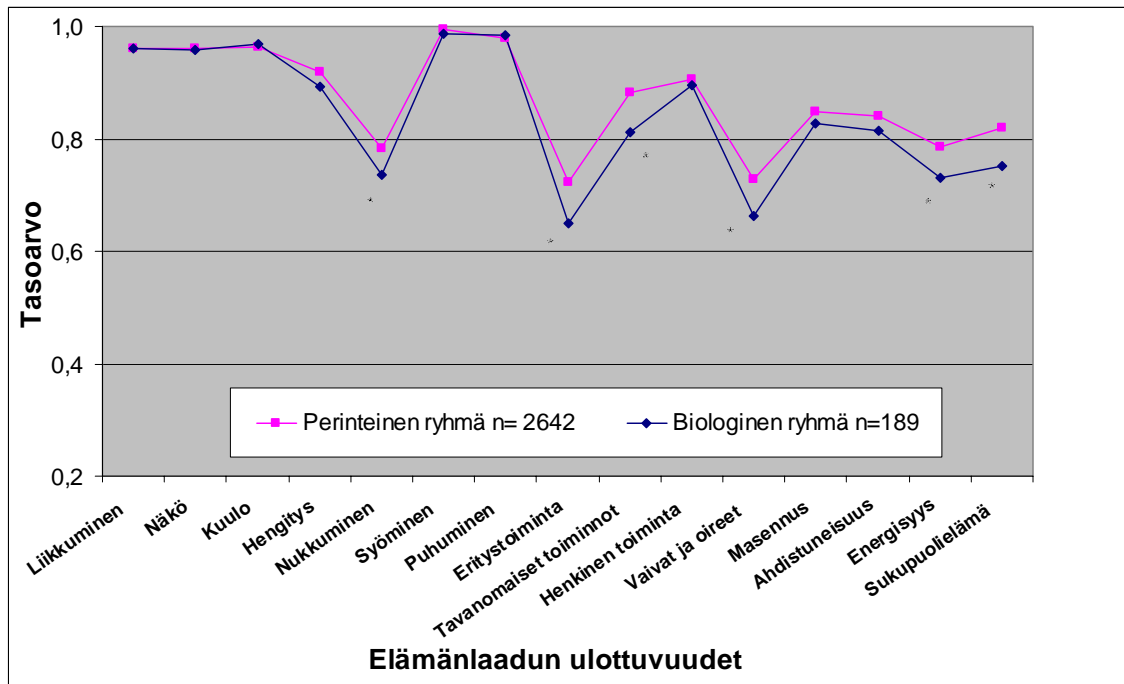
Taulukko 7. Potilasryhmien elämänlaatu lähtötilanteessa.

	Biol. hoito n=189	Perint. hoito n=2642	$\Delta E$	LV (95%)		SD	P-arvo
15D-lukema* (KA)	0,8480	0,8783	-0,0303	-0,0444	-0,0162	0,0072	<0,001
IBDQ-lukema** (KA)	153,9468	165,1338	-11,1870	-16,3759	-5,9981	2,6463	<0,001

\* arvot 0-1 huonoimmasta parhaimpaan

\*\* arvot 32-224 huonoimmasta parhaimpaan

15D-mittarin kuuden eri ulottuvuuden erot olivat myös tilastollisesti merkitseviä ( $p<0,05$ ). Nämä ulottuvuudet ovat nukkuminen, eritystoiminta, tavanomaiset toiminnot, vaivat ja oireet, energisyys sekä sukupuolielämä (Kuvio 5). Suurimmat ongelmat ilmenivät seuranta-aikana hyvin pitkälti samoilla ulottuvuuksilla.



Kuvio 5. Biologista ja perinteistä lääkehoitoa saavien potilasryhmien 15D-profiilit lähtötilanteessa (\* $p < 0,05$ ).

#### 7.2.2. 15D- ja IBDQ- lukemat seurantakyselyssä

Biologiseen lääkehoitoryhmään lähtötilanteessa kuuluneiden ( $n=148$ ) elämänlaatu parani ( $p=0,004$ ) seuranta-aikana (Taulukko 8). Negatiiviset arvot elämänlaadun muutoksessa ( $\Delta E$ ) ja luottamusväleissä (LV) kuvaavat tilanteen parannusta. Sairauspesifinen mittari osoittaa elämänlaadun muuttuneen samansuuntaisesti ( $p=0,003$ ) 15D-mittarin kanssa. Seurantakyselyyn jätti vastaamatta 41 potilasta, eikä näiden henkilöiden lähtötilanteen 15D-lukemia otettu mukaan vertailtaessa elämänlaadun kehitystä seuranta-aikana.

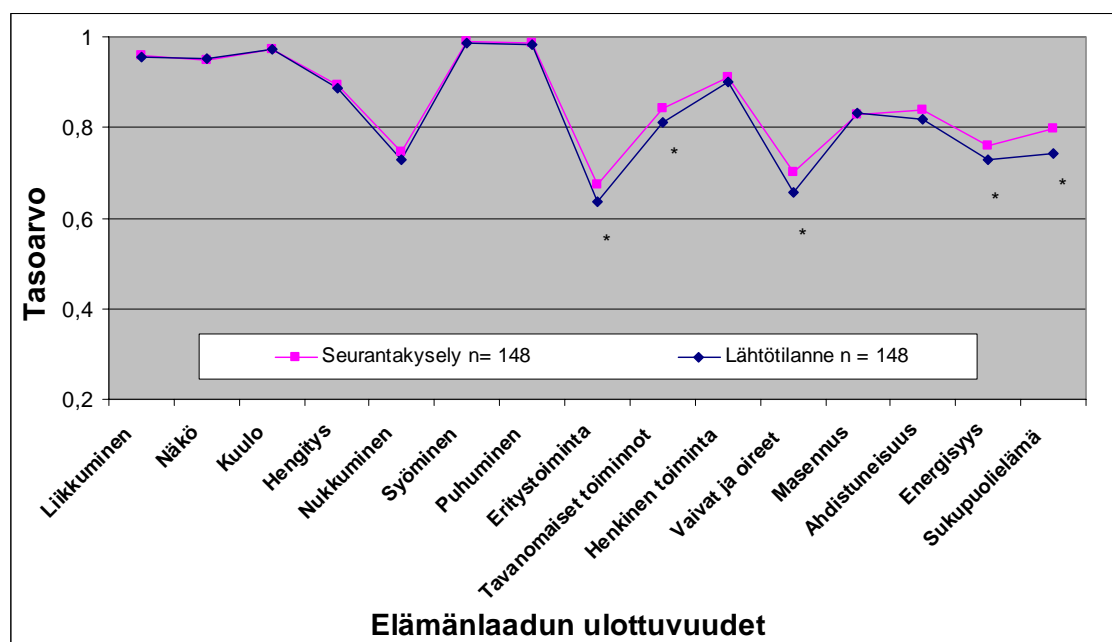
Taulukko 8. Biologisen lääkehoitoryhmän elämänlaadun muutos.

	Lähtötilanne n=148	Seuranta n=148	$\Delta E$	LV (95%)		SD	P-arvo
15D-lukema* (KA)	0,845	0,862	-0,017	-0,029	-0,006	0,071	0,004
IBDQ-lukema** (KA)	153,72	161,41	-7,689	-12,720	-2,658	30,971	0,003

\* arvot 0-1 huonoimmasta parhaimpaan

\*\* arvot 32-224 huonoimmasta parhaimpaan

15D-mittarin ulottuvuuksilla, joilla parantumista tapahtui ( $p<0,05$ ) olivat erityistoiminta, tavanomaiset toiminnot, vaivat ja oireet, energisyys sekä sukupuolielämä (Kuvio 6).

Kuvio 6. Biologisen lääkehoitoryhmän elämänlaatu (15D, \* $p<0,05$ ).

Seuraavassa taulukossa (Taulukko 9) tarkastellaan seurantakyselyyn vastanneiden 148 potilaan elämänlaatua kahdessa hoitoryhmässä. Toisessa ryhmässä ovat ne, jotka seurantakyselyn hetkellä ilmoittivat käyttävänsä biologista lääkettä ( $n=51$ ). Toisessa ryhmässä ovat ne potilaat ( $n=97$ ), jotka ovat siirtyneet perinteiseen hoitoon tai heidän biologinen lääkityksensä oli tauolla.



Taulukko 9. Potilasryhmien elämänlaatu seurantakyselyssä.

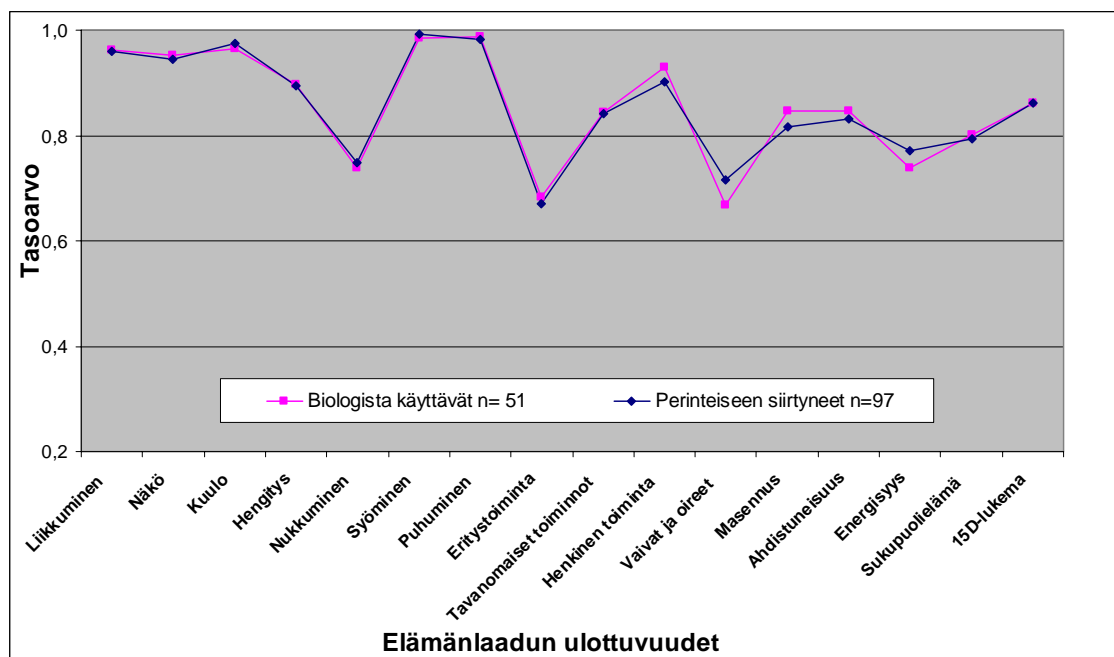
	Biol. hoito n=51	Perint. hoito n=97	$\Delta E$	LV (95%)		SD	P-arvo
15D-lukema* (KA)	0,8625	0,8620	0,0005	-0,0332	0,0341	0,0917	0,979
IBDQ-lukema** (KA)	158,2549	163,0619	-4,8070	-17,8149	8,2010	6,5818	0,466

\* arvot 0-1 huonoimmasta parhaimpaan

\*\* arvot 32-224 huonoimmasta parhaimpaan

Seurantatilanteessa biologiseen lääkehoitoryhmään (n=51) kuuluneilla oli hieman parempi elämänlaatu ( $p < 0,979$ ) kuin perinteiseen lääkehoitoryhmään (n=97) kuuluneilla. Negatiiviset arvot elämänlaadun erotuksessa ( $\Delta E$ ) ja luottamusväleissä (LV) kuvaavat biologisen lääkehoitoryhmän huonompaa elämänlaatua perinteiseen lääkehoitoryhmään verrattuna ja päinvastoin. Sairausspesifinen mittari osoittaa elämänlaadun vaihtelevan ryhmien välillä päinvastaisesti 15D-mittarin kanssa, mutta nämä tulokset eivät kuitenkaan ole tilastollisesti merkitseviä.

15D-mittarin ulottuvuuksilla seurantaryhmien välillä ei voida havaita tilastollisesti merkitseviä eroja pienistä Kuviossa 7 näkyvistä vaihteluista huolimatta.



Kuvio 7. Seurantakyselyn potilasryhmien elämänlaatu-profiili hoitoryhmittäin (15D).

### 7.2.3. 15D- ja IBDQ- mittarin korrelaatio

Sairauspesifi IBDQ-mittari näyttää vahvistavan geneerisen 15D-mittarin antamia tuloksia potilasryhmien välisissä elämänlaatu-luvuissa Taulukon 8 mukaisesti. Lähtötilanteessa biologista lääkettä käyttäneet voivat heikommin perinteiseen lääkahoitoryhmään verrattuna (Taulukko 7) molemmilla elämänlaatumittareilla mitattuna. Seurantakyselyyn vastanneiden potilaiden keskinäisessä vertailussa lääkkehoidoittain elämänlaadun muutos on ristiriitainen (Taulukko 9), mutta potilasjoukkonen väliset erot eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkitseviä.

Alla olevaan kuvioon (Kuvio 8) on yhdistetty molempien elämänlaatumittarien tulokset lähtötilanteessa ja seurantakyselyssä (n=148). Korrelaatio on myös kuvion perusteella hyvä Pearsonin korrelaatiokertoimen saadessa arvon 0,767 ( $p < 0,001$ ).



Kuvio 8. 15D- ja IBDQ-mittarien elämänlaatutulokset seuranta-ajalta (n=148).

### 7.3. Tutkimusaineiston potilaiden terveystalvelujen käyttö seuranta-aikana

Terveystalvelujen käytön kustannukset perustuvat potilaiden vastauksiin molempia kyselyjä edeltävän vuoden aikaiseen terveystalvelujen käyttöön. Kyselyiden perusteella tiedettiin vuosien 2006/2008 ja 2010 terveystalvelujen käyttö. Koska terveystalvelujen käyttöä ei tiedetä kyselyjen väliltä, on lähtö- ja seuranta-kyselyjen välinen terveystalvelujen käyttö arvioitu lähtö- ja seuranta-tilainten keskiarvona.

Taulukossa 10 esitetään seuranta-ryhmän terveystalvelujen käyttö keskimäärin seuranta-aikana. Suurimman osan terveystalvelujen käytöstä muodostavat kyselyn mukaan sairaalan ajanvarauspoliklinikkakäynnit, sairaalahoitopäivät ja puhelinajat. 2011 kyselyyn vastanneilla terveystalvelujen käyttö on ollut edellisenä vuonna jonkin verran vähäisempää 2006/2008 kyselyyn verrattuna.

Taulukko 10. Terveyspalvelujen käyttö lähtö- ja seurantamittauksessa.

2006/2008 kyselyyn vastannut	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
KA edellinen vuosi n	,30 148	,32 145	3,16 147	,61 148	,10 145	5,25 142	4,09 142
2011 kyselyyn vastannut							
KA edellinen vuosi n	,20 132	,20 132	2,20 137	,45 135	,11 128	1,61 132	2,34 134

T1=terveyskeskuslääkärin vastaanottokäynnit

T2=työterveyslääkärin vastaanottokäynnit

T3=sairaalan ajanvarauspoliklinikkakäynnit

T4=sairaalan päivystyspoliklinikkakäynnit

T5=yksityislääkärin vastaanottokäynnit

T6=sairaalahoitopäivät

T7=yhteydet puhelimitse sairaanhoitajaan tai lääkäriin

Taulukossa 11 on laskettu seurantaryhmän (n=148) koko seuranta-ajan keskimääräinen terveyspalvelujen käyttö. Otokoko vaihtelee riippuen terveyspalvelujen käyttöä koskevasta kysymyksestä, koska osa vastaajista on jättänyt vastaamatta kysymyksiin. Keskiarvot on laskettu pelkästään vastanneiden kesken, eikä vastaamattomien terveyspalvelujen käyttöä ole arvioitu nolllaksi, vaan ne on jätetty huomioimatta keskiarvoja laskettaessa.

Taulukko 11. Terveyspalvelujen käytön kustannukset seuranta-ajalta.

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	Yht. eur.
Kertaa/päiviä	1,3	1,3	13,4	2,7	0,5	17,2	16,1	
Yksikkökust. €	68,7	43,6	196,6	327,0	72,9	648,9	19,3	
Yhteensä €	87,4	56,7	2637,9	872,1	38,8	11131,2	310,1	15134,1

T1=terveyskeskuslääkärin vastaanottokäynnit

T2=työterveyslääkärin vastaanottokäynnit

T3=sairaalan ajanvarauspoliklinikkakäynnit

T4=sairaalan päivystyspoliklinikkakäynnit

T5=yksityislääkärin vastaanottokäynnit

T6=sairaalahoitopäivät

T7=yhteydet puhelimitse sairaanhoitajaan tai lääkäriin

Biologiseen lääkehoitoryhmään kuuluneiden (n=148) terveystalvelujen käyttö oli keskimäärin seuranta-ajalla 15 134 euroa potilasta kohden. Selvästi suurimmat osuudet näistä kustannuksista aiheuttivat käynnit sairaalan ajanvarauspoliklinikalla sekä sairaalahoitopäivät.

#### 7.4. Biologisen lääkehoitoryhmän terveystalvelujen käyttö

Seurantakyselyssä 2011 biologista lääkevalmistetta käyttäneiden potilaiden (n=51) keskimääräinen terveystalvelujen käyttö on eritelty Taulukossa 12. Keskiarvon laskemisessa on käytetty edellisen kohdan menetelmää, koska terveystalvelujen käytöstä tiedämme vain vuosien 2006/2008 ja 2010 tason. Taulukon 12 mukaan seurantakyselyssä biologista lääkevalmistetta käyttäneiden potilaiden terveystalvelujen käyttö on euromääräisesti hieman koko biologista lääkehoitoryhmää suurempi.

Taulukko 12. Terveystalvelujen käytön kustannukset seuranta-ajalta (n=51).

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	Yht. eur.
Kertaa/päiviä	1,1	0,8	13,2	2,6	0,5	18,7	15,8	
Yksikkökust. €	68,7	43,6	196,6	327,0	72,9	648,9	19,3	
Yhteensä €	74,3	36,3	2599,3	841,6	37,0	12164,2	305,5	16058,1

T1=terveyskeskuslääkärin vastaanottokäynnit

T2=työterveyslääkärin vastaanottokäynnit

T3=sairaalan ajanvarauspoliklinikkakäynnit

T4=sairaalan päivystyspoliklinikkakäynnit

T5=yksityislääkärin vastaanottokäynnit

T6=sairaalahoitopäivät

T7=yhteydet puhelimitse sairaanhoitajaan tai lääkäriin

### 7.5. Sairauspesifit lääkekustannukset

Lääkekustannukset perustuvat potilaille esitettyihin kysymyksiin, joissa kysyttiin kunkin lääkehoidon kestoja vuosina. Kyselyhetken lääkehoitoja kysyttiin lääkeaineryhmittäin, joten lääkehoidon kustannusten arvioinnissa joudutaan tekemään oletuksia. Annos oletettiin valmisteyhteenvedon mukaiseksi suositelluksi annokseksi, koska tarkempia tietoja kyselystä ei saatu.

Taulukossa 13 on laskettu biologista lääkevalmistetta saavien (n=51) keskimääräinen potilaskohtainen sairausspesifin lääkehoidon kustannus seuranta-aikana. Hoidon keskimääräinen kesto on laskettu potilaiden seurantakyselyssä ilmoittamien hoitovuosien perusteella. Niiden potilaiden kohdalla, jotka eivät kyselyssä ilmoittaneet lääkehoidon kestoja, on käytetty vastanneiden potilaiden keskiarvoa.

Taulukko 13. Keskimääräiset potilaskohtaiset sairausspesifit lääkekustannukset.

	n	Hoidon keskim. kesto kk	Yksikkökust per kk	Kust yht.	Keskim. kust per potilas
<b>LÄÄKEHOITO</b>					
<b>Solunsalpaajahoito</b> (Azamun, Imurel, Trexan)	25,0	55,20	16,34	22549,71	442,15
<b>Kortisoni</b> (Prednison, Prednisolon, Medrol)	7	10,00	15,89	1112,30	21,81
<b>5-ASA</b> (Asacol, Pentasa, Salazopyrin)	25	60,00	54,16	81238,17	1592,91
<b>Antibiootit</b>	5	10,00	18,97	948,62	18,60
<b>Biologiset lääkkeet</b>	51	34,08	1073,80	1866355,09	36595,20
<b>Yhteensä kustannukset</b>				1972203,89	38670,66

Lääkeaineryhmäkohtaiset yksikkökustannukset määritellään sen lääkeaineen mukaan, mikä on Crohnin taudin Käypä hoito –suosituksen (2011) mukaisesti taudin ensisijainen lääkehoito.

#### 7.6. Biologiseen lääkehoitoryhmään kuuluvien laatupainotetut lisäelinvuodet

Tutkimusryhmään kuuluvat tässä yhteydessä ne potilaat, jotka ilmoittivat käyttävänsä biologista lääkevalmistetta seurantakyselyssä (n=51). Laatupainotettut lisäelinvuodet ja kustannus-utiliteetti laskettiin pelkästään tälle ryhmälle. Koko seurantaryhmää laskelmiin ei voida sisällyttää, koska osa heistä on siirtynyt perinteiseen lääkehoitoon, eikä siirtymisajankohtaa kyselyn perusteella tiedetä.

Taulukko 14. Biologiseen lääkehoitoryhmään kuuluvat potilaan kustannus laatupainotettua lisäelinvuotta kohden seuranta-ajalla.

	Tutkimusryhmä (n=51)
15D-lukema, lähtötilanne, KA	,8525
15D-lukema, seuranta, KA	,8625
$\Delta E$	,0100
Terveyspalvelut C	16058,13
Lääkekustannukset C	38670,66
C/E per potilas	5483631

Seuranta-aikana potilas saavutti keskimäärin 0,01 laatupainotettua lisäelinvuotta. Biologisen lääkehoitoryhmän (n=51) keskimääräinen potilaskohtainen kustannus saavutettua lisäQALYä kohden seuranta-aikana osoittautui hyvin korkeaksi, ollen yli 5 miljoonaa euroa. Terveyspalvelujen käytön kustannukset sekä lääkekustannukset ovat suoria kustannuksia, eikä epäsuoria kustannuksia tutkimuksessa ole huomioitu.

## 8 POHDINTA

Lähtötilanteessa biologiseen lääkehoitoryhmään (n=189) kuuluneilla oli keskimäärin huonompi elämänlaatu ( $p<0,001$ ) kuin perinteiseen lääkehoitoryhmään (n=2642) kuuluneilla ( $\Delta E = -0,0303$ ) geneerisellä 15D-mittarilla mitattuna. Myös sairausspesifinen IBDQ-mittari antoi samansuuntaisia tuloksia. Elämänlaatulukemien erot lähtötilanteessa viittaavat ainakin siihen, että biologisia lääkkeitä käytettäisiin aktiivisen taudin vaiheessa, jolloin elämänlaadun voidaan arvioida olevan alhaisempi.

Biologiseen lääkehoitoryhmään lähtötilanteessa (2006/2008) kuuluneiden kokonaiselämänlaatulukema parani seuranta-aikana 15D-mittarilla keskimäärin 0,017 yksikköä. Tämä muutos on tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevä (Sintonen 1994). Ongelmat elämänlaadussa ilmenivät samoilla ulottuvuuksilla, mutta viidessä eri ulottuvuudessa tapahtui muutosta parempaan. Sairausspesifi IBDQ-mittari vahvistaa myös muutoksen suunnan.

Tutkimuksessa oletettiin elämänlaadun muutoksen tapahtuvan lineaarisesti seurantajakson aikana. Taudin tunnusomaisia piirteitä ovat kuitenkin tautiaktiivisuuden vaihtelut (Pikkarainen 2011). Välimittauksilla voitaisiinkin tarkentaa elämänlaadun muutosta. Lisäksi epäselvää on, onko elämänlaadun muutos suurin heti lääkkeen aloittamisen jälkeen ja kuinka kauan tämä vaikutus kestää jos näin tapahtuu? Tutkimuksen kysely tehtiin useissa tapauksissa vasta kun potilas oli jo ehtinyt saada biologisia lääkevalmisteita ehkä pitkänkin aikaa, koska aineistosta ei saada selville hoidon aloittamisajankohtaa. Mahdollisesti heilläkin oli hoidon alussa näkynyt korjautuminen edeltävään elämänlaatuun. Esimerkiksi Van Balkomin ym. (2002) tutkimuksen mukaan merkittävä osa elämänlaadun muutoksesta näyttäisi tapahtuvan heti biologisen lääkehoidon aloittamisen jälkeen.

Biologiseen lääkehoitoryhmään kuuluneiden (n=148) terveyspalvelujen käytöstä aiheutui keskimäärin noin 15 000 euron kustannus potilasta kohden. Selvästi



suurimmat osuudet näistä kustannuksista aiheuttivat käynnit sairaalan ajanvarauspoliklinikalla sekä sairaalahoitopäivät. Seurantakyselyssä 2011 biologista lääkevalmistetta käyttäneiden potilaiden (n=51) keskimääräinen terveystalvelujen käyttö oli noin tuhat euroa perinteiseen ryhmään siirtyneitä suurempi. Arviot ovat aineistosta johtuen suuntaa antavia ja tehdyt oletukset saattavat heikentävät tulosten luotettavuutta.

Seurantakyselyssä biologista lääkevalmistetta käyttäneiden (n=51) keskimääräinen potilaskohtainen sairausspesifin lääkehoidon kustannus seuranta-aikana oli hieman alle 40 000 euroa. Biologiset lääkkeet muodostivat kustannuksista luonnollisesti suurimman osan. FinnIBDQ-kyselylomakkeen heikkous oli se, että lääkkeiden käyttöä kysyttiin pelkästään lääkeaineryhmäkohtaisesti. Siksi lääkekustannusten laskennassa tehty oletus lääkeaineryhmäkohtaisista yksikkökustannuksista heikentää tulosten luotettavuutta ja lääkkeiden käytön kustannukset ovat vain suuntaa-antavia.

Biologiseen lääkevalmisteryhmään koko seuranta-ajan kuuluneiden potilaiden elämänlaadun muutos 15D-mittarilla osoittautui yllättävän pieneksi (+0,01 yksikköä). Tutkimuksen tulokset antavat aiheutta biologisten lääkevalmisteen käytön kriittiseen tarkasteluun tulehduksellisissa suolistosairauksissa ainakin vaikuttavuuden suhteen. Seuranta-ajan keskimääräinen potilaskohtainen kustannus-utiliteettisuhde osoittautui olevan yli 5 miljoonaa euroa.

Potilasryhmän pienehkö elämänlaadun paraneminen suhteessa suuriin kustannuksiin antaa tämän aineiston perusteella viitteitä tulehduksellisen suolistosairauden biologisen lääkehoidon heikosta vaikuttavuudesta. Tämän tutkimuksen tuloksia voidaan jossakin määrin vertailla kirjallisuuskatsauksessa tehdyn järjestelmällisen katsauksen tuloksiin. Sidonnaisuuksiltaan riippumattomien tutkimusten mukaiset suuret kustannusvaikuttavuussuhteet kertovat biologisen lääkehoidon heikosta vaikuttavuudesta.

Reliabiliteetilla tarkoitetaan tutkimuksen johdonmukaisuutta eli sitä, että tutkimus mittaa aina samaa asiaa. Reliabiliteetti siis viittaa tutkimuksen toistettavuuteen, pysyvyyteen ja yhtenäisyyteen, ja kertoo osaltaan tutkimuksen luotettavuudesta. Tätä arvioitaessa kiinnitetään huomiota siihen, ovatko aineiston keräämiseen tai käsittelyyn liittyvät sattumanvaraisuudet vaikuttaneet tutkimuksen tuloksiin. Seurantakyselyn korkea vastausprosentti (78) vahvistaa tutkimuksen toistettavuutta. Lisäksi tutkimuksen reliabiliteettiä vahvistaa olemassa olevien ja testattujen elämänlaatuinstrumenttien käyttö.

Myös tutkimuksen validiteetti elämänlaatatulosten osalta voidaan olettaa suhteellisen korkeaksi. Sekä tutkimuksessa käytetty geneerinen 15D- että sairausspesifinen IBDQ-mittari ovat todistetusti luotettavia ja päteviä. Tulosten luotettavuuden kannalta suurin haaste on se, että lääkkeiden sekä terveystalvelujen käyttöä kysyttiin vain tutkimushenkilöiltä itseltään. Nyt lääkekustannukset ja terveystalvelujen käytön kustannukset ovat tehdyistä oletuksista johtuen vain suuntaa antavia. Optimaalisessa tilanteessa näiden resurssien käyttö saataisiin eri rekistereistä tarkkoine euromääräisine summineen. Lisäksi kyselylomakkeen yksittäiset kysymykset lääkkeiden ja terveystalvelujen käytön osalta ovat epätarkkoja, eikä niitä ole suunniteltu riittävällä huolellisuudella tiedon keruuta ajatellen.

Tutkimuksen reliabiliteettiin vaikuttaa myös FinnIBDQ -kyselylomakkeen runsas kysymysten määrä. Potilaat saattavat väsyä vastaamaan 20-sivuiseen kyselylomakkeeseen. Vastausväsymys näkyy erityisesti kyselyn loppupuolella olevissa oireita, lääkitystä ja terveystalvelujen käyttöä koskevissa kysymyksissä.

## 9 JOHTOPÄÄTÖKSET

Biologisen lääkehoidon pitkäaikaiskäytön vaikutuksesta potilaan elämänlaatuun on saatavilla niukasti evidenssiä. Useimmissa biologisen lääkehoidon hyötyjä käsittelevissä tutkimuksissa vaikuttavuustiedot on johdettu lääkevalmistajien lyhytkestoista kliinisistä tehotutkimuksista tai otettu muista elämänlaatatutkimuksista yhdistämällä taudin aktiivisuuden ja elämänlaadun parametrit esimerkiksi kahdesta eri lähteestä. Kontrolloiduissa olosuhteissa mitattu hoidon teho saattaa kuitenkin yliarvioida hoidon tosielämän vaikuttavuuden.

Tämän tutkimuksen tulokset osoittavat, että biologisen lääkehoidon hyöty tulehduksellisten suolistosairauksien pitkäaikaiskäytössä saattaa olla heikko. Toisaalta tulehdukselliset suolistosairaudet ovat moniulotteinen sairaus ja ne sisältävät useita erilaisia vaiheita, jotka voivat vaikeuttaa elämänlaadun mittaamista.

Tällaisen tutkimuksen yhteydessä herää kysymys, miksi biologisten lääkkeiden käytöstä tulehduksellisissa suolistosairauksissa ei ole tehty metodologialtaan hyvää kustannusvaikuttavuustutkimusta? Onko syynä mahdollisesti pelko riittävän vaikuttavuuden puuttumisesta? Tämä aihe vaatisi vielä runsaasti jatkotutkimuksia. Kalliiden lääkkeiden käyttö lisääntyy nopeasti ilman, että vaikuttavuudesta on saatavilla puolueetonta tietoa. Jatkotutkimuksessa tutkimuksen luotettavuuden varmistamiseksi aineiston kerääminen pitäisi suunnitella tarkasti. Ensimmäinen elämänlaadun mittaus tulisi suorittaa erikoislääkärin vastaanotolla aina ennen biologisen lääkehoidon aloittamista. Seurantamittaukset tulisi tehdä säännöllisesti, esimerkiksi 6 kuukauden välein. Vertailuryhmän yhdistäminen tutkimukseen olisi myös olennaista. Hyvä kontrolli olisi kaikki erikoislääkärille saapuvat perinteistä lääkehoitoa saavat potilaat.

## 10 KIRJALLISUUSLUETTELO

Akobeng AK, Zachos M: Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 4, 2003

Arseneau KO, Cohn SM, Cominelli F, Connors AF: Cost-utility of initial medical management for Crohn's disease perianal fistulae. *Gastroenterology* 120(7): 1640–56, 2001

Arseneau KO, Sultan S, Provenzale DT, Onken J, Bickston SJ, Foley E: Do patient preferences influence decisions on treatment for patients with steroid-refractory ulcerative colitis? *Clin Gastroenterol H* 4(9): 1135–42, 2006

Ashorn M, Iltanen S, Kolho KL: Chronic inflammatory bowel diseases in children and adolescents. *Duodecim* 125 (17): 1849–1856, 2009

Assasi N, Blackhouse G, Xie F, Gaebel K, Marshall J, Irvine EJ, Giacomini M, Robertson D, Campbell K, Hopkins R, Goeree R: Anti-TNF- $\alpha$  drugs for refractory inflammatory bowel disease: Clinical- and cost-effectiveness analyses [Technology report number 120]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2009

Behm BW, Bickston SJ: Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 1, 2008

Blackhouse G, Assasi N, Xie F, Marshall J, Irvine EJ, Gaebel K: Canadian cost-utility analysis of initiation and maintenance treatment with anti-TNF- $\alpha$  drugs for refractory Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*, 2011, doi:10.1016/j.crohns.2011.07.007

Bodger K: Economic Implications of Biological Therapies for Crohn ' s Disease Review of Infliximab. *Pharmacoeconomics* 23(9): 875–88, 2005

Bodger K, Kikuchi T, Hughes D: Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data. *Aliment Pharm Therap* 30: 265-74, 2009

Bootman JL, Townsend JR, McGhan WF: Introduction to Pharmacoeconomics. Kirjassa: Principles of Pharmacoeconomics, ss. 1-18. 3rd Edition. Toim. Bootman JL, Townsend JR ja McGhan WF. Harvey Whitney Books Company, Cincinnati 2005

Bryan S, Andronis L, Hyde C, Connock M, Fry-Smith A, Wang D: Single Technology Appraisals by NICE. Infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis. *Health technology assessment* 14, Supplement I: 9–16, 2010

Carty E, Rampton DS: Evaluation of new therapies for inflammatory bowel disease. *Br J Clin Pharmacol* 56: 351–361, 2003

Clark W, Raftery J, Song F, Barton P: Systematic review and economic evaluation of the effectiveness of infliximab for the treatment of Crohn's disease. *Health technology assessment* 7(3), 2003

Crohnin tauti (online). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Gastroenterologiyhdistys ry:n ja Crohn ja Colitis ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2011 (viitattu 16.9.2011). Saatavilla Internetissä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)

Cummings JRF, Keshav S, Travis SPL: Medical management of Crohn's disease. *BMJ* 336 (7652): 1062-6, 2008

Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Öresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SPL: For the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohn's Colitis* 4: 28-62, 2010

Dretzke J, Edlin R, Round J, Connock M, Hulme C, Czeczot J: A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. *Health technology assessment* 15(6): 1–244, 2011

Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL: *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 2nd Edition. Oxford University Press Inc., New York 1997

Fimea, Lääkehaku (FimeaWeb). Haettu internetistä 10.12.2011: <http://www.fimea.fi/laaketieto/laakehaku>

Fimea, Lääkekulutus vuosina 2007-2010. Haettu internetistä 10.12.2011: <http://raportit.nam.fi/raportit/kulutus/laakekulutus.htm>

Gismera CS: Inflammatory bowel diseases: a disease (s) of modern times? Is incidence still increasing? *World J Gastroentero* 14(36): 5491 – 5498, 2008

Gregor JC, McDonald JWD, Klar N, Wall R, Atkinson K, Lamba B: An Evaluation of Utility Measurement in Crohn ' s Disease. *Methods* 3(4): 265–76, 1997

Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R: A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 96(3): 804–10, 1989

Haapamäki J, Turunen U, Roine RP, Färkkilä MA, Arkkila PET: Finnish patients with inflammatory bowel disease have fewer symptoms and are more satisfied with their treatment than patients in the previous European survey. *Scand J Gastroenterol* 43: 821–830, 2008

Haapamäki J, Turunen U, Roine RP, Färkkilä MA, Arkkila PET: Impact of demographic factors, medication and symptoms on disease-specific quality of life in inflammatory bowel disease. *Qual Life Res* 18: 961–969, 2009

Haapamäki J, Turunen U, Roine RP, Färkkilä MA, Arkkila PET: Health-related quality of life in inflammatory bowel disease measured with the generic 15D instrument. *Qual Life Res* 19: 919–928, 2010

Haapamäki J. Health-related quality of life, symptoms and comorbidity in inflammatory bowel disease. Helsingin yliopisto, Helsinki 2011

Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, ym.: Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterol* 130: 323–333, 2006

HILA (Lääkkeiden hintalautakunta). Terveystaloudellinen selvitys, hakemusohje TTS 1.5.2011

Hugot JP, Alberti C, Berrebi D, Bingen E, Cezard JP: Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *Lancet* 362: 2012–2015, 2003

Hujanen T, Kapiainen S, Tuominen U, Pekurinen M: Terveystaloudelliset yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2006. Stakesin työpapereita 3/2008

HUS (Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri) 2011, henkilökohtainen tiedontanto. LT Johanna Haapamäki, 10.11.2011

Hyde C, Bryan S, Juarez-Garcia A, Andronis L, Fry-Smith A: Single Technology Appraisals by NICE. Infliximab for the treatment of ulcerative colitis. *Health technology assessment* 13, Supplement 3: 7–12, 2009

Irvine E, Feagan B, Rochon J, Archambault A, Fedorak R, Groll A: Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology* 106(2): 287–96, 1994

Kelan tilastollinen vuosikirja 2010. Kansaneläkelaitos, 2011. Haettu internetistä 10.12.2011: [http://www.kela.fi/it/kelasto/kelasto.nsf/alias/Vk\\_10\\_pdf/\\$File/Vk\\_10.pdf?OpenElement](http://www.kela.fi/it/kelasto/kelasto.nsf/alias/Vk_10_pdf/$File/Vk_10.pdf?OpenElement)

Lindsay J, Puneekar YS, Morris J, Chung-Faye G: Health-economic analysis: cost-effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for Crohn's disease -modelling outcomes in active luminal and fistulizing disease in adults. *Aliment Pharm Therap* 28(1): 76-87, 2008

Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 126(6): 1504–17, 2004

Loftus EV, Johnson SJ, Yu AP, Wu EQ, Chao J, Mulani PM. Cost-effectiveness of adalimumab for the maintenance of remission in patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroen Hepat* 21(11): 1302–9, 2009

Lääkkeet ja hinnat –tietokanta (online). Kustannus Oy Duodecim, Helsinki, 2011. Haettu internetistä 12.12.2011  
<http://www.terveysportti.fi/terveysportti/laakkeet.koti>

Marshall JK, Blackhouse G, Goeree R, Brazier N: Infliximab for the Treatment of Crohn's Disease: A Systematic Review and Cost-Utility Analysis. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 2002

McMaster University. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ). Haettu internetistä 12.12.2011  
<http://milo.mcmaster.ca/questionnaires/questionnaires#ibdq>

Mustajoki P: Tietoa potilaalle: Haavainen paksusuolentulehdus ja Crohnin tauti. Kirjassa: Lääkärin käsikirja (online). Toim. Pertti Mustajoki. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki, 2011. Haettu internetistä 10.9.2011  
[http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/koti?p\\_haku=chronin%20tauti](http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/koti?p_haku=chronin%20tauti)

NICE, Guide to the Methods of Technology Appraisal, April 2004 (Ref N0515) paragraphs 6.2.6.10 - 11.

Niemelä S. Tulehdukselliset suolistosairaudet. Kirjassa: Gastroenterologia ja hepatologia. Toim. Höckerstedt K, ym. Kustannus Oy Duodecim, Jyväskylä 2007

Pikkarainen P: Krooniset suolistotulehdukset. Kirjassa: Lääkärin käsikirja (online). Toim. Pertti Mustajoki. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki, 2011. Haettu internetistä 10.9.2011 [http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=dlk00088](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00088)

Puneekar YS, Hawkins N: Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care* 11(1): 67–76, 2010

Punekar YS, Sunderland T, Hawkins N, Lindsay J. Cost-effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for pediatric Crohn's disease. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 13(2): 188–95, 2010

Sandborn WJ: Strategies for targeting tumour necrosis factor in IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 17: 105–117, 2003

Sintonen H: The 15-D Measure of Health Related Quality of Life: Reliability, Validity and Sensitivity of its Health State Descriptive System. Working Paper 41. National Centre for Health Program Evaluation, Melbourne, 1994

Sintonen H: The 15-D Measure of Health Related Quality of Life . II Feasibility , Reliability and Validity of its Valuation System. Working Paper 42. National Centre for Health Program Evaluation, Melbourne, 1995

Sintonen H: The 15D instrument of health-related quality of life: Properties and applications. *Ann Med* 33: 328–336, 2001

Sintonen H, Pekurinen M: Terveystaloustiede. 1.-2. painos. WSOY Oppimateriaalit Oy, Helsinki 2006

Sintonen H: Taloudellinen arviointi. Kirjassa: Menetelmien arviointi terveydenhuollossa, ss. 90-115, 1. painos. Toim. Mäkelä M, Kaila M, Lampe K, Teikari M, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2007

Suomen Lääkedata Oy 2011. Haettu internetistä 10.9.2011  
<http://www.laaketeollisuus.fi/Tiedostot/08%20top%2010%20tuotteet.pdf>

Testa MA, Simonson D: Assessment of quality-of-life outcomes. *New Engl J Med* 334(13): 835–40, 1996

Tilastokeskus. Terveystaloustieteen hintaindeksi 2006-2010. Haettu internetistä 28.11.2011 [http://pxweb2.stat.fi/database/StatFin/hin/jmhi/jmhi\\_fi.asp](http://pxweb2.stat.fi/database/StatFin/hin/jmhi/jmhi_fi.asp)

Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP: Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacology & therapeutics* 117(2): 244–79, 2008

Travis SPL, Stange EF, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A: European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohn's Colitis* 2(1):1–23, 2008



Tsai HH, Puneekar YS, Morris J, Fortun P: A model of the long-term cost effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharm Therap* 28(10): 1230-9, 2008

Van Balkom BPJ, Schoon EJ, Stockbrügger RW, Wolters FL, Van Hogezaand RA, Van Deventer SJH, Oldenburg B, Van Dullemen HM, Russel MG: Effects of anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  therapy on the quality of life in Crohn ' s disease. *Aliment Pharm Therap* 16: 1101–7, 2002

Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjær M: Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol* 101: 1274–1282, 2006

WHO 2006: Constitution of the World Health Organization. In: World Health Organization. Handbook of basic documents. 45th ed. Geneva: Palais des Nations, 2006.

Xie F, Blackhouse G, Assasi N, Gaebel K, Robertson D, Goeree R: Cost-utility analysis of infliximab and adalimumab for refractory ulcerative colitis. *Cost effectiveness and resource allocation* 7: 20-28, 2009

Yu AP, Johnson S, Wang S-T, Atanasov P, Tang J, Wu E, et al. Cost utility of adalimumab versus infliximab maintenance therapies in the United States for moderately to severely active Crohn's disease. *PharmacoEconomics* 27(7): 609–21, 2009

## LIITE 1 Kirjallisuuskatsauksen hakustrategia

Medline-haku lokakuu 2011

Ovid MEDLINE®, Ovid MEDLINE® In-Process

1. inflammatory bowel disease.mp. or exp Inflammatory Bowel Diseases/	58815
2. (infliximab* or remicade* or cA2*).mp.	124317
3. (etanercept* or enbrel*).mp.	3277
4. (adalimumab* or humira*).mp.	2300
5. (certolizumab* or cimzia*).mp.	241
6. (golimumab* or simponi*).mp.	147
7. 2 or 3 or 4 or 5 or 6	127241
8. 1 and 7	2535
9. cost-effecti*.mp.	61270
10. cost-utili*.mp	1949
11. crohn's disease.mp. or exp Crohn Disease/	33685
12. ulcerative colitis.mp. or exp Colitis, Ulcerative/	31102
13. 1 or 11 or 12	64482
14. 7 and 13	2830
15. 9 and 14	35
16. 10 and 14	9
17. 15 or 16	39

Cochrane Library: Health Technology Assessment Database, NHS Economic Evaluation Database, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Database of Systematic Reviews lokakuu 2011

1. inflammatory bowel disease.mp. or exp Inflammatory Bowel Diseases/	289
2. (infliximab* or remicade* or cA2*).mp.	229
3. (etanercept* or enbrel*).mp.	160
4. (adalimumab* or humira*).mp.	128
5. (certolizumab* or cimzia*).mp	20
6. (golimumab* or simponi*).mp.	15
7. 2 or 3 or 4 or 5 or 6	308
8. 1 and 7	73
9. cost-effecti*.mp.	13106
10. cost-utili*.mp	2682
11. crohn's disease.mp. or exp Crohn Disease/	251
12. ulcerative colitis.mp. or exp Colitis, Ulcerative/	191
13. 1 or 11 or 12	467
14. 7 and 13	100
15. 9 and 14	24
16. 10 and 14	19
17. 15 or 16	27

## LIITE 2 FinnIBDQ-tutkimukseen liittyvät kysymykset: Terveyspalvelujen käyttö ja lääkehoito

**1.** Kuinka monta kertaa viimeisen vuoden aikana olette käynyt vatsavaivojenne takia **terveyskeskuslääkärin** vastaanotolla?

\_\_\_\_\_ kertaa

**2.** Kuinka monta kertaa viimeisen vuoden aikana olette käynyt vatsavaivojenne takia **työterveyslääkärin** vastaanotolla?

\_\_\_\_\_ kertaa

**3.** Kuinka monta kertaa viimeisen vuoden aikana olette käynyt vatsavaivojenne takia **sairaalan ajanvarauspoliklinikalla** (sisätautien tai kirurgian poliklinikalla)?

\_\_\_\_\_ kertaa

**4.** Kuinka monta kertaa viimeisen vuoden aikana olette käynyt vatsavaivojenne takia **sairaalan päivystyspoliklinikalla** (ensiapupoliklinikalla)?

\_\_\_\_\_ kertaa

**5.** Kuinka monta päivää viimeisen vuoden aikana olette olleet suolistosairautenne takia **yksityislääkärin vastaanotolla**? (Tässä ei tarkoiteta käyntejä yksityisellä lääkäriasemalla työterveyslääkärin luona)

\_\_\_\_\_ päivää

**6.** Kuinka monta päivää olette ollut suolistosairautenne takia **sairaalahoidossa** viimeksi kuluneen vuoden aikana

yhteensä \_\_\_\_\_ päivää

**7.** Kuinka monta kertaa viimeisen vuoden aikana olette ollut vatsavaivojenne vuoksi yhteydessä **puhelimitse** sairaanhoitajaan tai lääkäriin?

\_\_\_\_\_ kertaa

**13.** Mitä hoitoa saatte tällä hetkellä Crohnin tautiin tai haavaiseen paksunsuolen tulehdukseen? *Merkatkaa rastilla kaikki saamanne hoidot ja ilmoittakaa hoidon kesto vuosina. Yleisimmät ns. kauppanimet em. valmisteille on lueteltu suluissa.*

a) Solunsalpaajahoito (Azamun®, Imurel®, Imuprin®, Merkaptopurin®, Trexan®). ☐ 1

Hoidon kesto vuosina \_\_\_\_\_

b) Kortisoni (Prednison®, Prednisolon®, Medrol®, Entocort®) ☐ 2

Hoidon kesto vuosina \_\_\_\_\_

c) 5-aminosalisylaatti (5-ASA) (Asacol®, Pentasa®, Dipentum®, Salazopyrin®) ☐ 3

Hoidon kesto vuosina \_\_\_\_\_

d) Antibiootit (Trikozol®, Flagyl®, Ciprofloxacin®, Ciproxin®, Zecclar®) ☐ 4

Hoidon kesto vuosina \_\_\_\_\_

e) Siklosporiini (Sandimmun Neoral®) ☐ 5

Hoidon kesto vuosina \_\_\_\_\_

f) Biologiset lääkkeet (Remicade®) ☐ 6

Hoidon kesto vuosina \_\_\_\_\_

g) Leikkaushoito ☐ 7

h) Adacolumn® hoito ☐ 8

i) En tiedä mitä hoitoja olen saanut ☐ 9